

**Prognostischer Aussagewert der Serumkonzentration von S-100
und Neuronenspezifischer Enolase bei Patienten nach
kardiopulmonaler Reanimation mit und ohne ischämischen
Hirnschaden**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christina Wiederhold
Geboren am 23.07.74 in Leinefelde

Gutachter 1 _____

Gutachter 2 _____

Gutachter 3 _____

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Abkürzungsverzeichnis

<i>COPD</i>	<i>chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
<i>CRP</i>	<i>kardiopulmonale Reanimation</i>
<i>EEG</i>	<i>Elektroenzephalographie</i>
<i>EP</i>	<i>Evozierten Potentiale</i>
<i>GCS</i>	<i>Glasgow Coma Score</i>
<i>GOS</i>	<i>Glasgow Outcome Score</i>
<i>NSE</i>	<i>Neuronenspezifische Enolase</i>
<i>ROSC</i>	<i>Wiederherstellung der spontanen Zirkulation</i>
<i>SEP</i>	<i>somatosensorisch evozierte Potentiale</i>
<i>ZNS</i>	<i>Zentralnervensystem</i>

INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung	8
3. Grundlagen	11
3.1. Zerebrale Schädigung durch globale Hypoxie	11
3.2. bisherige Untersuchungen verschiedener Prognoseparameter	14
3.2.1. klinische Parameter	14
3.2.2. Elektrophysiologische Parameter	15
3.2.3. Bildgebende Diagnostik	16
3.2.4. Biochemische Parameter	17
3.3. Neuronenspezifische Enolase (NSE) und Protein S-100 B (S-100)	19
4. Aufgabenstellung	24
5. Material und Methode	25
5.1. Gesunde Probanden (Referenzgruppe)	25
5.2 Reanimierte Patienten	25
5.2.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien	26
5.2.2. Untersuchungsablauf	27
5.2.3. Bestimmungsmethoden	28
5.2.5. Erfassung der Bewusstseinslage	30
5.2.6. Das neurologische Endergebnis-	31
5.3. Statistische Analyse	33
6. Ergebnisse der Untersuchung	35
6.1. Referenzgruppe (n = 24)	35
6.2. Reanimierte Patienten (n = 49)	35
6.2.1. anamnestische und klinische Daten	36
6.2.1.1. Alter und Geschlecht	36
6.2.1.2. Grund- und Begleiterkrankungen	37
6.2.1.3. Reanimationsparameter	38
6.2.1.4. Klinische Verlaufsdaten	41
6.2.1.5. Überlebenszeit und Todesursachen	44
6.2.2. Glasgow Coma Score	46
6.2.3. Paraklinische Befunde	48
6.2.4. Ergebnisse der Bestimmung des Proteins S-100B	49
6.2.5 Ergebnisse der Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase (NSE)	53
6.2.6. Proteinkonzentrationen sedierter und nicht sedierter Patienten	57
7. Diskussion	60
7.1. anamnestische und klinische Parameter	60
7.2. Neuronenspezifische Enolase und Protein S-100	66
8. Schlussfolgerung	74
Literaturverzeichnis	76
Anhang	85

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Durchschnittsalter der gesunden Probanden.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 2: Durchschnittsalter der reanimierten Patienten</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 3: Untersuchungsprotokoll.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 4: Schweregrade der Bewusstseinsstörung nach dem Glasgow Coma Score</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 5: Gruppeneinteilung entsprechend der zerebralen Prognose.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 6: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der Spezifität und Sensitivität</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 7: Überleben und neurologisches Ergebnis von 49 reanimierten Patienten klassifiziert nach dem Glasgow Outcome Score (GOS).....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 8: Demographische Daten von 49 Patienten nach Reanimation.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 9: Reanimationsparameter von 49 Patienten nach Reanimation</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 10: Klinische Verlaufsdaten der 49 Patienten nach Reanimation.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 11: ausgewählte Laborparameter bei Aufnahme auf die Intensivtherapiestation.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 12: S-100-Serumkonzentrationen in µg/l der Gruppen I und II im Verlauf über 6 Tage nach HerzKreislaufstillstand und Reanimation</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 13: Anzahl der sedierten Patienten der Gruppe I zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation und Anzahl der Patienten, deren S-100- Serumkonzentrationswerte über dem angenommenen cut- off- Wert von 0,56 µg/l lagen.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 14: NSE- Serumkonzentrationen in ng/ml der Gruppen I und II im Verlauf über 6 Tage nach HerzKreislaufstillstand und Reanimation</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 15: Anzahl der sedierten Patienten der Gruppe I zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation und Anzahl der Patienten, deren NSE- Serumkonzentrationswerte über dem angenommenen cut-off- Wert von 31ng/ml lagen</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der NSE- Serumkonzentrationen in ng/ml sedierter und nicht sedierter Patienten in den beiden Gruppen I und II im Verlauf über 6 Tage nach HerzKreislaufstillstand und Reanimation; $p < 0,05$ = signifikant.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der S-100-Serumkonzentrationen in µg/l sedierter und nicht sedierter Patienten in den beiden Gruppen I und II im Verlauf über 6 Tage nach HerzKreislaufstillstand und Reanimation; $p < 0,05$ = signifikant.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 18: Tages-Mittelwerte der S-100-Serumkonzentrationen der Gruppe I im Verlauf der sechs Tage nach HerzKreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabelle 19: Tages-Mittelwerte der S-100-Serumkonzentrationen der Gruppe II im Verlauf der sechs Tage nach HerzKreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabelle 20: Tages-Mittelwerte der NSE- Serumkonzentrationen der Gruppe I im Verlauf der sechs Tage nach HerzKreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabelle 21: Tages-Mittelwerte der NSE- Serumkonzentrationen der Gruppe II im Verlauf der sechs Tage nach HerzKreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation.....</i>	<i>88</i>
 <i>Abbildung 1: Anzahl der reanimierten Patienten in den verschiedenen Altersgruppen</i>	 <i>26</i>
<i>Abbildung 2: Anzahl der Begleiterkrankungen in den Gruppen I und II</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 3: Reanimationsort</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 4: Ursachen des HerzKreislaufstillstandes</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 5: prozentualer Anteil der komatösen Patienten in den Gruppen I und II zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation (ROSC)</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 6: prozentualer Anteil der medikamentös sedierten Patienten in den Gruppen I und II zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach erfolgreicher Reanimation</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 7: Anzahl der überlebenden Patienten der Gruppe I zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Beobachtungszeitraum der 28 Tage</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 8: Todesursachenstatistik der 33 verstorbenen Patienten laut klinischer Diagnosestellung (Abschlussdiagnose)</i>	<i>45</i>

Abbildung 9: Glasgow Coma Score (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Patienten der Gruppen I und II nach erfolgreicher Reanimation, die Mittelwerte sind als Zahlen über den Diagrammsäulen angegeben.....	46
Abbildung 10: Glasgow Coma Score (Mittelwerte und Standardabweichungen) der nicht sedierten Patienten der Gruppen I und II nach erfolgreicher Reanimation, die Mittelwerte sind als Zahlenwerte angegeben	47
Abbildung 11: Serumkonzentrationen des Gliaproteins S-100 der Gruppen I (schlechte Prognose) und II (gute Prognose) mit Standardabweichung im Verlauf der ersten 6 Tage nach akutem Herzkreislaufstillstand und Reanimation,.....	51
Abbildung 12: graphische Darstellung des Anteils der sedierten Patienten der Gruppe I zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation und derer, die S-100- Serumkonzentrationen über dem angenommenen cut-off- Wert von 0,56µg/l zeigten	52
Abbildung 13: Serumkonzentrationen der Neuronenspezifischen Enolase beider Gruppen I (schlechte Prognose) und II (gute Prognose) mit Standardabweichung im Verlauf der ersten 6 Tage nach akutem Herzkreislaufstillstand und Reanimation,.....	55
Abbildung 14: graphische Darstellung des Anteils der sedierten Patienten der Gruppe I zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation und derer, die NSE- Serumkonzentrationen über dem angenommenen cut-off- Wert von 31ng/ml zeigten.....	56
Abbildung 15: graphischer Vergleich der NSE- Serumkonzentrationen der sedierten und nicht sedierten Patienten der Gruppen I und II an den 6 Folgetagen nach kardiopulmonaler Reanimation	58
Abbildung 16: graphischer Vergleich der S-100-Serumkonzentrationen der sedierten und nicht sedierten Patienten der Gruppen I und II an den 6 Folgetagen nach kardiopulmonaler Reanimation	59

1. Zusammenfassung

Zwischen 15 bis 60 % aller Reanimationen nach Herzkreislaufstillstand verlaufen primär erfolgreich. Von den Überlebenden verlassen lediglich 70% die Klinik ohne wesentliches neurologisches Defizit, maximal 30-40 % überleben längere Zeit.

Nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation stellt sich bei jedem Patienten die Frage nach der individuell erforderlichen und sinnvollen Diagnostik und Therapie.

Die Einschätzung der Prognose von Patienten, die nach globaler zerebraler Ischämie durch einen Herzkreislaufstillstand innerhalb der ersten Tage nach dem Ereignis komatös verbleiben oder wegen einer notwendigen Intensivtherapie medikamentös sediert werden müssen, ist außerordentlich schwierig und stellt ein seit langem ungelöstes Problem in der Intensivmedizin dar. Bisherige Bemühungen der Vorhersage des zerebralen Outcomes mittels Parametern wie klinischer und anamnestischer Daten, elektrophysiologischer Methoden und biochemischer Marker, sind mit einem hohen Maß an Unsicherheit behaftet. Es besteht der Bedarf an objektiven Indikatoren der Hirnschädigung in der frühen Phase nach Reanimation zur Vorhersage einer individuellen Prognose der Patienten.

Nach zerebralen Traumen werden hirnspezifische intrazelluläre Proteine in den Liquor cerebrospinalis abgegeben und lassen sich bei Alteration der Blut-Hirn-Schranke auch peripher im Serum nachweisen. Zwei dieser Neuroproteine, die Neuronenspezifische Enolase und das Astrogliaprotein S-100 sind bei neurologisch gesunden Personen nur in geringsten Konzentrationen im Serum vorhanden, wogegen nach zerebraler Schädigung unterschiedlicher Genese die Serumkonzentrationen beider Proteine deutlich erhöht sind und mit dem Ausmaß der Schädigung korrelieren.

Es stellte sich nun die Frage, ob bei Patienten nach globaler Ischämie durch einen Herzkreislaufstillstand mittels Bestimmung der Proteine NSE und S-100 im Serum die zerebrale Prognose eingeschätzt werden kann.

Dazu untersuchten wir in einer prospektiven Studie 49 Patienten mit akutem Herzkreislaufstillstand und primär erfolgreicher Reanimation. In den ersten sechs Tagen auf der Intensivtherapiestation sammelten wir epidemiologische Daten und klinische Verlaufsparemeter und bestimmten die Neuroproteine S-100 und NSE im Serum mittels immunoluminometrischer Testverfahren.. Endpunkt der Untersuchung war der Grad der zerebralen Restitution sowie Tod bzw. Überleben nach 28 Tagen,

nach denen die Patienten mittels Glasgow Coma Score eingestuft wurden. Entsprechend dem Ziel unserer Untersuchungen unterteilten wir die Reanimierten bezüglich ihrer Prognose in zwei Gruppen, Gruppe I umfasste alle Patienten mit schlechtem (GOS 1 und 2) und Gruppe II alle mit mäßigem und gutem neurologischen Endergebnis (GOS 3 bis 5).

Unsere Ergebnisse zeigten, dass eine Hypoxiezeit bis 5 min, die Wiedererlangung des Bewusstseins und der Spontanatmung innerhalb von 48 Stunden und Kammerflimmern als initiale Herzrhythmusstörung auf eine günstige Prognose hinweisen. Bezüglich dieser Parameter fanden wir signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit guter und der mit schlechter Prognose. Weiterhin war ein Glasgow Coma Score- Wert von unter 6 am Tag 3 bei nicht sedierten Patienten in unserem Patientengut stets mit einem schlechten neurologischen Ergebnis bzw. Tod verbunden. Alle von uns untersuchten Patienten mit S-100-Werten über 0,56µg/l und NSE-Werten über 31,0 ng/ml 48-72 Stunden nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation verstarben oder verblieben im apallischen Syndrom. Während in der Gruppe II (gute neurologische Prognose) die zum Teil initial erhöhten Serumkonzentrationen von NSE und S-100 binnen 48 Stunden in den Normalwertebereich absanken, kam es in der Gruppe I zu einem weiteren Anstieg. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen I und II waren bei S-100 schon ab dem ersten, bei NSE ab dem zweiten Tag signifikant.

Insgesamt stellen S-100 und NSE objektiv messbare und sedierungsunabhängige Parameter zur Vorhersage einer ungünstigen zerebralen Prognose nach hypoxischer Schädigungen durch Herzkreislaufstillstand dar. Allerdings macht die niedrige Sensitivität für die Vorhersage einer schlechten Prognose (59% für NSE und 82% für S-100 am 3.Tag nach erfolgreicher Reanimation) bei einer Spezifität von 100% das Hinzuziehen weiterer klinischer Parameter für die individuelle Prognoseermittlung erforderlich.

Um eine prognostische Vorhersage mit hoher Sicherheit zu erreichen, wäre aus unserer Sicht eine kombinierte Erfassung und Beurteilung verschiedener Parameter wie u.a. ursächliche Herzrhythmusstörung, Komadauer, Komorbidität und Hypoxiezeit in Verbindung mit den Serumkonzentrationen der Neuroproteine zu empfehlen. Zudem bedarf es multizentrischer Studien mit deutlich größeren Patientenzahlen, um den exakten Vorhersagewert und verlässliche cut-off- Werte für NSE und S-100 zu ermitteln.

2. Einleitung

Die Einschätzung der Prognose nach globaler zerebraler Ischämie durch einen Herzkreislaufstillstand innerhalb der ersten Tage nach dem Ereignis ist außerordentlich schwierig und stellt ein seit langem ungelöstes Problem in der Intensivmedizin dar.

Mit Zunahme der Herzkreislauferkrankungen steigt auch die Anzahl von Personen, die einen akuten Herzkreislaufstillstand erleiden und kardiopulmonal reanimiert werden müssen.

In den USA erleiden jährlich 350 000 bis 750 000 Menschen einen akuten Herzstillstand, 200 000 werden kardiopulmonal reanimiert. In Deutschland fordert der plötzliche Herztod etwa 100 000 Menschenleben. Studien zufolge verlaufen zwischen 15-60 % der Reanimationen primär erfolgreich und die Patienten werden von Intensivseinrichtungen zur Weiterbehandlung übernommen (Cobbe et al. 1996, Denton et al. 1997, Klöss et al. 1985, Reid Graves et al. 1997, Schreiber et al. 1988).

Durch den Ausbau des Rettungs- und Notarztsystems mit Verringerung der Anfahrtszeiten und Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten für eine umfassende Behandlung am Einsatzort werden Notfallpatienten mit akutem Herzkreislaufstillstand vor Ort schneller und adäquater versorgt. Damit steigt die primäre Erfolgsrate der kardiopulmonalen Reanimationen und somit die Anzahl derer, welche die Klinik lebend erreichen und stationär weiterbehandelt werden.

Trotzdem bleibt der längerfristige Erfolg der Wiederbelebung unsicher, viele Patienten versterben noch während des anschließenden stationären Aufenthaltes oder unmittelbar danach.

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass von denjenigen Patienten, die innerhalb der Klinik reanimiert wurden ca. 29-43 % für längere Zeit überleben (Beuret et al. 1993, Heller et al. 1995, Peatfield et al. 1997, Timermann et al. 1989), bei außerhalb medizinischer Einrichtungen Reanimierten beträgt die Überlebensrate je nach Studie zwischen 6 % und 55 % (David et al. 1995, Heller et al. 1995, Klöss et al. 1985, Kimman et al. 1994). Insgesamt entwickeln bis zu 30 % der überlebenden Patienten schwere neurologische Defizite bis hin zu persistierenden Komazuständen mit Übergang in ein nicht reversibles apallisches Syndrom (Cobbe et al. 1996, Longstreth et al. 1983, Reid Graves et al. 1997). Diese neurologischen

Funktionsstörungen resultieren aus der hypoxisch- ischämischen Hirnschädigung mit weitreichenden Neuronenuntergängen während der Phase des Herzkreislaufstillstandes und der Reanimation. Die Ausdehnung des ischämisch induzierten Schadens ist neben Komplikationen der bestehenden, meist kardialen Grunderkrankung verlaufsbestimmend.

In zahlreichen Fällen verbleiben die Reanimierten trotz Wiederherstellung der Vitalfunktionen im komatösen Zustand. Eine Abschätzung der cerebralen Prognose gestaltet sich dann außerordentlich schwierig, da der Grad der cerebralen Schädigung klinisch nur an noch erhaltenen Hirnfunktionen und am Verlauf der Erholung beurteilt werden kann (Bassetti et al. 1987).

Der Schweregrad der hypoxischen cerebralen Schädigung reicht über passagere Störungen mit Restitutio ad integrum bis zum apallischen Syndrom. Die völlige Wiederherstellung aller kognitiven Funktionen und die Wiedereingliederung in den Lebensalltag entspricht gleichsam wie die Wiederkehr des Bewusstseins mit leichten bis mäßig schweren neurologischen und psychischen Defiziten einer guten Prognose. Ein ungünstiges Outcome stellt der Verbleib im sogenannten persistierenden vegetativen Zustand ohne Wiederkehr der kognitiven Funktionalität verbunden mit schwerster Pflegebedürftigkeit sowie der Exitus letalis dar.

Auch unter ökonomischen Gesichtspunkten hat die Abschätzung der zerebralen Prognose große Bedeutung. Primär kommen bei jedem Reanimierten alle verfügbaren intensivmedizinischen Maßnahmen zum Einsatz. So wird auch bei solchen mit später ungünstigem Endergebnis die maximal verfügbare Therapie ausgeschöpft, eintretende Organinsuffizienzen adäquat behandelt.

In Hinblick auf die umfangreichen Therapiemöglichkeiten in der modernen Intensivmedizin und die damit verbundene Kostenexpansion ist es wichtig, Möglichkeiten der Prognosevorhersage zu finden, damit das therapeutische Handeln individuell angepasst gestaltet werden kann.

Bisher ist es nicht gelungen in der frühen Krankheitsphase zuverlässige Parameter zu finden, die mit hinreichender Sicherheit eine prognostische Vorhersage über das individuelle zerebrale Outcome der reanimierten Patienten erlauben.

Viele Methoden zur frühen Bewertung der Schwere der Hirnschädigung und deren Folgen, wie zum Beispiel die gezielte Auswertung von bestimmten Patientendaten, die

Untersuchung biochemischer Laborparameter oder die Diagnostik mittels elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren, sind in den letzten zehn Jahren auf ihren Aussagewert bezüglich der neurologischen Prognose untersucht worden.

So zeigten unter anderem eine Komadauer und eine Dauer der maschinellen Beatmung über 48 Stunden bei nicht sedierten Patienten, eine Asystolie als initiale EKG-Diagnose und das Fehlen der frühen somatosensorisch evozierten Potentiale meist eine schlechte Prognose an.

Trotz teilweise vielversprechender Ergebnisse haben diese Verfahren noch nicht Einzug in die klinische Routine gefunden, da die Erhebung der Befunde zum Teil technisch aufwendig, bzw. durch Sedierungsmaßnahmen erschwert ist.

Es bedarf bittseitig zu erhebender Parameter, die mit höherer Sicherheit als bisher möglich, eine prognostische Voraussage über das zu erwartende zerebrale Endergebnis erlauben.

Die Forschung nach zuverlässigen Kriterien und Markern, die eine solche Unterscheidung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt realisieren können, ist außerordentlich wichtig und zu einem dringenden Anliegen in der Intensivmedizin geworden.

3. Grundlagen

3.1. Zerebrale Schädigung durch globale Hypoxie

Der Herzkreislaufstillstand ist definiert als der plötzliche Stillstand spontaner und effektiver Ventilation und systemischer Perfusion, bzw. als plötzliches Aufhören der kardialen Pumpfunktion, was reversibel sein kann, wenn schnell eingegriffen wird, der aber zum Tod führt, wenn keine Maßnahmen ergriffen werden (Schmailzl K.J.G. 1996). Er stellt die schwerste Störung der Vitalfunktionen dar und ist die häufigste Ursache einer globalen hypoxisch- ischämischen Schädigung des gesamten Hirngewebes. Das Überleben der Organe des Patienten hängt von der sogenannten Wiederbelebungszeit, die von Organ zu Organ unterschiedlich ist, ab. Limitierend für das Überleben des Patienten ist das Gehirn mit der kürzesten Wiederbelebungszeit. Bei akutem Sistieren der Zirkulation tritt nach 6-8 Sekunden Bewusstlosigkeit ein, nach 20-30 Sekunden zeigen sich im EEG isoelektrische Linien. Dauert die Ischämie länger als 4 Minuten, kommt es zu Nervenzelluntergängen, und es tritt ein irreversibler ischämischer Hirnschaden mit permanenten neuropsychologischen, motorischen und sensorischen Störungen auf (Bassetti et al. 1987).

Die zerebrale Störung durch Ischämie ist im Vergleich zu anderen Läsionen, wie zum Beispiel beim Trauma, durch einige Unterschiede im Ablauf auf zellulärer Ebene gekennzeichnet.

Durch die Unterbrechung der zerebralen Durchblutung verschlechtert sich der Energiestatus der Hirnzellen innerhalb weniger Minuten und die Homöostase der Ionen wird empfindlich gestört. Infolge des raschen Verbrauch energiereichen Phosphates schrumpfen die Reserven, und die Ionenpumpen sind nicht mehr in der Lage, das Ungleichgewicht der Ionenverteilung an der Zellmembran aufrechtzuerhalten. Der rasante Ausstrom zellulären Kaliums und Einstrom extrazellulärer Natrium- und Chloridionen in die Zelle zieht Wasser nach und führt einerseits zum Zusammenbruch des Membranpotentials und andererseits zum zellulären Hirnödem.

Bei längerdauernden Störungen der Homöostase resultiert ein irreversibler Zellschaden, hervorgerufen durch den Wassereinstrom und die Beeinträchtigung der Funktionsabläufe der Hirnzelle.

Ebenfalls destruktiv auf die Membranen, aber auch auf den gesamten Zellmetabolismus, wirkt sich der Anstieg des intrazellulären Kalziums aus, der aus erhöhtem Einstrom in die Hirnzelle und verstärkter Freigabe aus intrazellulären Speichern resultiert. Kalzium scheint eine Serie von Reaktionen auszulösen, an deren Ende die Zellzerstörung durch Proteolyse und Lipolyse mittels aktivierter calziumabhängiger Phospholipasen steht (Rami et al. 1992, Siesjö et al. 1992). Dabei scheint der proteolytische Niedergang des Zytoskeletts eine Schlüsselrolle zu spielen, da dadurch der axoplasmatische Transport und damit auch die intrazelluläre Kommunikation unterbrochen ist (Siesjö et al. 1992).

Verstärkt wird diese primäre Schädigung durch die sogenannte Reperfusionsschädigung. Im Rahmen des „postresuscitation Syndroms“ kommt es zu einer weiteren Neuronenzerstörung, wobei das „no-reflow Phänomen“ aus erhöhter Blutviskosität, disseminierter intravasaler Gerinnung, Kompression der Mikrozirkulation durch ödematöse Gliazellen und erhöhtem intrakraniell Druck resultiert (Madl et al., 1994). Weiterhin führt die Reoxygenierung zu einer Kaskadenaktivierung, die über die Peroxydation ungesättigter Fettsäuren in der Bildung anionischer Superoxidradikale resultiert, die nach wiederhergestellter Zirkulation freigesetzt werden (Astrup et al. 1981), Phospholipide der Membranen zerstören und mit DNA Strukturen interagieren.

So kann auch die Reperfusion nach Kreislaufstillstand ebenso wie die primäre Störung zu Zellnekrosen führen. Die Reperfusionsschädigung ist nach heutiger Erkenntnis verantwortlich für die schlechten neurologischen Resultate. Damit bestimmt nicht allein die durch die Ischämie initial hervorgerufene Mangelversorgung das Ausmaß der Zellschädigung sondern vor allem die aus weiteren destruierenden Prozessen resultierenden Gewebestörungen, die anschließend an das Akutereignis zum Teil verzögert und über längere Zeit ablaufen können.

Auf mikroskopischer Ebene sind nach 24 Stunden Proliferationen der Astrozyten und regressive Veränderungen mit Kariolyse und Zerfall der Astrozytenfortsätze sichtbar. Im weiteren Verlauf kommen Schwellung der Oligodendroglia und Markscheidendegenerationen hinzu.

Nach ischämischer Schädigung des Hirngewebes, werden neuronale und gliale Proteine in die zerebrospinale Flüssigkeit abgegeben. Zahlreiche dieser Eiweiße sind in wissenschaftlichen Studien untersucht worden. Dabei fand Usui et al 1994 in einem

Experiment an Hunden nach zerebraler Ischämie einen zweimaligen Anstieg der untersuchten Marker Neuronenspezifische Enolase (NSE), Guanin- Nucleotid bindendes Protein Go (G_{α}), 28-kDa Kalzium bindendes Protein (calbindin-D), Protein S-100B (S-100B) und hirnspezifisches Isoenzym der Kreatinkinase (CK-BB) im Liquor. Der erste Anstieg zeigte sich ca. 2h nach Reperfusion. Ein zweiter Anstieg, etwa 4-10 Stunden nach Einsatz der Zirkulation, nahm dann im Beobachtungszeitraum von 18 Stunden weiter zu, erreichte ein Plateau und blieb auf diesem konstant. Dieser verzögerte Anstieg scheint die weiter ablaufenden Reperfusionsschädigungen zu reflektieren.

Unter normalen Bedingungen stellt die Blut-Hirn-Schranke eine selektiv durchlässige Barriere zwischen Nervengewebe und peripherem Kreislauf dar. Die Hirnkapillaren unterscheiden sich strukturell und funktionell von anderen Kapillaren. Die Endothelien sind auf verschiedenen Ebenen konstant durch sogenannte tight junctions verbunden, welche die interzelluläre Diffusion stark dezimieren, für manche Stoffe sogar verhindern. Stoffaustausch erfolgt durch geringe transendotheliale Pinozytose und ist somit einer starken Einschränkung unterworfen. Folglich kontrolliert die Blut-Hirn-Schranke effektiv den Durchtritt von Substanzen und unterbindet den freien Austausch.

Bei Alteration dieser Schranke z.B. durch Hypoxie kann diese physiologische Grenze nicht mehr aufrechterhalten werden. Neuronale und gliale Proteine können dann in die periphere Zirkulation abgegeben werden. So lassen sich diese hirnspezifischen biochemischen Marker auch im Serum nachweisen.

3.2. bisherige Untersuchungen verschiedener Prognoseparameter

Auf der Suche nach aussagekräftigen Kriterien, die in der frühen Phase nach Herzkreislaufstillstand bezüglich der zu erwartenden zerebralen Prognose des Betroffenen eine sichere Einschätzung erlauben, sind in verschiedenen Studien sowohl klinisch-neurologische Befunde, als auch elektrophysiologische Untersuchungsmethoden und biochemische Laborparameter untersucht worden.

3.2.1. klinische Parameter

Am Notfallort erhebbare Parameter vor und während der Reanimation, messbare klinisch-neurologische Befunde bei Aufnahme auf die Intensivstation sowie der Verlauf bestimmter Vitalparameter waren Inhalt wissenschaftlicher Arbeiten.

So wurden epidemiologische Daten, wie Alter und Geschlecht der Reanimierten, Ursache des Herzkreislaufstillstandes, Art der ursächlichen Rhythmusstörung (Asystolie und Kammerflimmern), Anzahl und Schwere der Grund- und Begleiterkrankungen ebenso untersucht, wie Alarmierungszeiten, Länge der Hypoxiezeit, Dauer der CRP, Grad der Bewusstseinsstörung anhand des Glasgow Coma Scores bei Aufnahme und nach 24 Stunden, Dauer der Bewusstlosigkeit und Dauer der maschinellen Beatmung (Beuret et al. 1993, David et al. 1995, Denton et al. 1997, Grubb et al. 1995, Kimman et al. 1994, Klöss et al. 1985, Longstreth et al. 1983, Reid Graves et al. 1997, Schreiber et al. 1988, Timerman et al. 1989)

Unter der Vielzahl der untersuchten Parameter deuten einzelne wie kurze Hypoxiezeit, initiales Kammerflimmern, kurze Koma- und Beatmungszeiten auf eine gute Prognose hin. Dagegen verweisen auf eine ungünstige Prognose das Vorliegen einer Asystolie, länger als 24 Stunden dauerndes Koma, verzögerter Einsatz der Spontanatmung und eine vorbestehende Multimorbidität.

Trotz der zahlreichen Untersuchungen sind die Ergebnisse nicht so zuverlässig, dass es möglich wäre, sie im individuellen Fall zur Einschätzung des Späterfolges zu benutzen.

3.2.2. Elektrophysiologische Parameter

Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten elektrophysiologische Methoden wie die Elektroenzephalographie (EEG) und die evozierten Medianuspotentiale (EP) bei Patienten, die nach primär erfolgreicher Reanimation komatös blieben. Sie versuchten anhand der Ergebnisse eine Einschätzung der verbliebenen zerebralen Funktionalität und eine Abschätzung der zerebralen Prognose zu realisieren.

Nach Auswertung der vorliegenden Literatur deuten beim EEG Burst-suppression-Muster, ein alpha- Koma ohne Reaktion auf exterozeptive Reize und ein Null-Linien-Verlauf auf ein ungünstiges zerebrales Outcome des Patienten hin (Bassetti et al. 1987, Edgren et al. 1987, Grönqvist et al. 1952, Hockaday et al. 1965, Schreiber et al. 1988).

Der prognostische Vorhersagewert des EEG wird durch geringe Sensitivität, hohen technischen Aufwand, Störanfälligkeit und Sedierungsmaßnahmen begrenzt (Prior et al. 1985, Rothstein et al. 1991).

Bei den somatosensorisch evozierten Medianuspotentialen (SEP) geben ein- und beidseitig fehlende kortikale Primärkomplexe (N20/P25 Komplex) sowie fehlende und verzögert nachweisbare Komplexe mittlerer Latenz (N70) Hinweise auf eine schlechte zerebrale Prognose (Ahmed et al. 1988, Berek et al. 1997, Brunko et al. 1987, Ganes et al. 1988, Gangji et al. 1988, Madl et al. 1994, Pfeifer et al. 2001, Sonnet et al. 1993, Zegers de Beyl et al. 1984)

Die Vorhersage einer günstigen zerebralen Prognose ist jedoch nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht möglich. Weiterhin stellt sich die Ableitung der somatosensorisch evozierten Potentiale als technisch sehr aufwendig dar. Die Aussagekraft wird nicht von Sedierungsmaßnahmen beeinflusst. Sie scheint aber durch Hypothermie und bei Kindern eingeschränkt zu sein (Madl et al. 2002).

3.2.3. Bildgebende Diagnostik

Bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) stellen weitere nicht invasive Untersuchungsmethoden dar, die auf ihre prognostische Wertigkeit nach akuter Hypoperfusion des Zentralnervensystems durch einen Herzkreislaufstillstand untersucht wurden (Arbelaez et al. 1999, Fujioka et al. 1999, Morimoto et al. 1993, Schmitz et al. 1998, Wall et al. 1982)

Die plötzlich eintretende schwere Hypoxie ist im CT durch Befunde wie massive diffuse Defekte mit Auslöschung und Kompression der zerebralen Sulci, Zisternen und Ventrikel, globale Dichteminderung der kortikalen grauen Substanz mit Auflösung der Mark-Rinden-Grenze sowie bilateralen, durch verminderte Densität markierte Läsionen der Basalganglien gekennzeichnet (Berek et al. 1995). Diese, von Morimoto et al. bereits in der frühen Nachreperfusionphase gefundenen Veränderungen, deuten auf eine massive Schädigung mit schlechter Prognose und ungünstigem neurologischen Outcome hin. Raabe et al. untersuchten 1998 bei Patienten mit hypoxischer Hirnschädigung den prädiktiven Aussagewert von CT-Befunden anhand der Einteilung nach Marshall. Eine eindeutige Zuordnung von Patienten mit gutem oder schlechtem Outcome war, trotz einiger Übereinstimmungen, allein anhand erhobener Tomographiebefunde nicht möglich.

Eine größere Sensitivität bezüglich der Diagnostik ischämisch- hypoxischer Schädigungen und der Unterscheidung in akute und chronische Läsionen habe nach Ansicht von Berek et al. die Magnetresonanztomographie. In seiner Studie zeigten sich bei seriellen Untersuchungen reanimierter Patienten nach Herzkreislaufstillstand Endpunktfarkte und bilateral selektive Neuronennekrosen im Bereich der Stammganglien, des Hippocampus, des Zerebellums sowie der Hirnstammkerne als Hauptformen der zerebralen Pathologie. Mittels einer einzelnen Untersuchung sei aber keine Aussage über die zu erwartende Prognose möglich, wogegen mehrere MRT-Befunde zur prognostischen Bewertung beitragen könnten (Berek et al. 1997).

3.2.4. Biochemische Parameter

Nach zerebralem Neuronenuntergang unterschiedlicher Genese steigt die Konzentration von zellspezifischen Substanzen und Stoffwechselprodukten im Liquor cerebrospinalis an. Bei Alteration der Blut-Hirn-Schranke ist es möglich, diese Substanzen verstärkt im Serum nachzuweisen. Die Konzentration der Enzyme und Proteine korreliert jedoch nicht zuverlässig mit dem Ausmaß der Hirngewebschädigung. Die Vorhersage einer individuellen Prognose des Patienten ist mittels Bestimmung der unten genannten Parameter bisher nicht möglich.

Das vor allem im Hirngewebe vorkommende Isoenzym der Kreatinphosphokinase Kreatinkinase-BB kann nach akuter Hirngewebschädigung in erhöhten Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis und im Serum nachgewiesen werden (Kärkelä et al. 1993, Lundar et al. 1983, Nordby et al. 1982, Roine et al. 1989, Somer et al. 1975, Urdal et al. 1985, Zarzuelo et al. 1995). Allerdings stellt eine Konzentrationserhöhung keinen sicheren Indikator für eine klinisch relevante Symptomatik im Sinne einer neurologischen Fehlfunktion dar, eine prognostische Aussage bezüglich des zerebralen Outcomes ist nicht möglich (Martens et al. 1996, Rossi et al. 1986, Sellman et al. 1992). Zudem führen Kreuzreaktionen der CK-Isoenzyme bei verschiedenen Analysemethoden zu Bestimmungsfehlern. Die Thermolabilität des Enzyms (Vaagenes et al. 1986), der schnelle Metabolismus im Blut und die individuell sehr unterschiedliche Elimination des Enzyms (Martens et al. 1996) schränken die Vergleichbarkeit serieller Messungen und interindividueller Werte ein. Möglicherweise wird die CK-BB nach Herzkreislaufstillstand auch aus anderen Organen, wie Herz und Niere in die Blutbahn freigesetzt und vermindert somit die Aussage bezüglich einer zerebralen Gewebeschädigung.

Auch die Laktatdehydrogenase (LDH), die saure Phosphatase, Laktat und die Adenylatkinase sind nach hypoxischer Hirnschädigung vermehrt im Liquor cerebrospinalis nachweisbar, allerdings zeigen sich im Serum keine erhöhten Konzentrationen dieser Substanzen nach Hypoxie (Aberg et al. 1982, Edgren et al. 1987, Kärkelä et al. 1992).

Zahlreiche weitere biochemische Parameter wurden als frühe prognostische Marker bezüglich des neurologischen Outcomes nach Herzkreislaufstillstand untersucht, darunter nervengewebespezifische Proteine wie Neuronen-Adhäsions- Moleküle, Myelin-Basic- Protein, Aspartattransferase, Glutathion, Kreatinphosphokinase sowie

Pyruvat, ohne dass sich eine ausreichende prognostische Zuverlässigkeit zeigte (Edgren et al. 1987, Johnsson P. 1996, Kärkelä et al. 1993, Massay et al. 1984, Roine et al. 1989, Vaagenes et al. 1986, Yoshinori et al. 1995).

Aus diesem Grund wurde nach hirngewebesspezifischen Proteinen gesucht, die eine zuverlässigere Aussage über die zerebrale Schädigung erlauben.

In den letzten Jahren rückten vermehrt die S-100- Proteine (S-100B) und die Neuronenspezifische Enolase (NSE) in den Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses. Sie konnten in verschiedenen Arbeiten als Marker für Hirngewebsschädigungen unterschiedlicher Genese identifiziert werden.

(Franis et al. 1983, Steinberg et al. 1983, 1984a, 1984b).

3.3. Neuronenspezifische Enolase (NSE) und Protein S-100 B (S-100)

Die **Neuronenspezifische Enolase** ist ein glycolytisches Enzym, welches vor allem als $\gamma\gamma$ - Enolase im Zytoplasma von Neuronen und neuroendokrinen Zellen vorkommt. Dabei ist die Konzentration in bestimmten Neuronentypen des Kortex, Hippokampus, Thalamus, Stammganglien und Kleinhirn etwa 25mal höher als in Zellen des Nebennierenmarks. Das Enzym spielt eine Rolle im Glukosestoffwechsel und katalysiert dort die Umwandlung von 2-Phospho-D-Glycerat in Phosphoenolpyruvat (Barone et al. 1993, Horn et al. 1995, Marangos et al. 1987).

Das Molekulargewicht beträgt 78 kDa, die Plasmahalbwertszeit wird mit 24-36 Stunden angegeben (Pahlman et al. 1984).

Royds et al. wiesen bereits 1982 in einer zytochemischen Studie nach, dass in ischämisch geschädigten Neuronen eine Depletion der Enolase eintritt, das Enzym vermehrt in den Extrazellulärraum abgegeben wird und somit dort in erhöhter Konzentration nachweisbar ist. Weiterhin ist bei Untergang von Zellen mit neuronaler oder neuroendokriner Differenzierung eine erhöhte Freigabe des zytoplasmatischen Enzyms zu erwarten. So konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, dass NSE ein Markerprotein für pathologische Prozesse im Zentralnervensystem sein kann (Franis et al. 1983, Steinberg et al. 1983, 1984a, 1984b).

Da NSE ebenso in Thrombozyten ($\alpha\gamma$ - Isoform) und Erythrozyten vorhanden ist, führt eine Hämolyse der Blutproben zu falsch hohen Konzentrationen, was bei Abnahme und Bestimmung zu beachten ist.

In der Klinik wird NSE unter anderem als Tumormarker bei kleinzelligem Bronchialkarzinomen, hochdifferenzierten Neuroblastomen und anderen malignen Tumoren neuroendokrinen Ursprungs angewandt.

Das **Protein S-100** wurde erstmals 1965 von Moore et al. aus Hirngewebe von Rindern isoliert. Der Name S-100 leitet sich aus der Löslichkeit der Fraktion in 100%ig eingetauchtem Ammoniumsulfat bei neutralem pH- Wert ab. Spätere Studien demonstrierten, dass diese Fraktion vorrangig aus zwei Polypeptiden S-100A1 und S-100B mit einem Molekulargewicht von 10,4 und 10,5 kDa besteht, die untereinander Homo- und Heterodimere bilden können. Das Heterodimer S-100a ($\alpha\beta$ - Form bzw. A1B- Isomer) findet man in Gliazellen sowie Melanozyten und das Homodimer S-

100b ($\beta\beta$ - Form bzw. BB- Isomer) ist in hohen Konzentrationen in Gliazellen und Schwannzellen vorhanden (Missler et al. 1997, Schäfer et al. 1996).

Die Metabolisierung des Proteins erfolgt in der Niere, die Ausscheidung über den Harn. Die Halbwertszeit im Serum beträgt 113 Minuten (Moore et al. 1965).

S-100 Proteine gehören in die Familie der kalziumbindenden Proteine, die durch ähnlich strukturellen Aufbau gekennzeichnet sind. Als kalziumbindende Region im Molekül wurden sogenannte EF-hands identifiziert, die E- und F- Helices aus Parvalbumin entsprechen. Sie agieren als intrazelluläre Mediatoren für Kalzium und sind in der Lage durch Modifizierung bestimmter Zielproteine Signale weiterzuleiten, welche die zellulären Antworten im Sinne der Stimulation koordinieren und spielen somit eine wichtige Rolle bei vielen intrazellulären biochemischen Prozessen.

S-100 Proteine wirken ihren physischen und strukturellen Eigenschaften zufolge wahrscheinlich als Trigger- und Aktivatorproteine. Nach Bindung von Kalzium scheint, an dem Model von Calmodulin anlehnd, eine Konformationsänderung mit Freigabe von hydrophoben Arealen zur Interaktion mit bestimmten Zielproteinen abzulaufen. Diese Targetproteine sind in in-vitro- Experimenten als Enzyme wie Proteinkinase C, Adenylatzyklase, Glyzeraledehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase sowie Zellfilamente und Annexine identifiziert worden (Schäfer et al. 1996). So scheinen die S-100 Proteine auf eine Zelltyp- und –zustandspezifische Art und Weise auf vielfachen Ebenen wie der Zell-Zell-Kommunikation, der Proliferation und der Differenzierung sowie des Energiemetabolismus und der Signaltransduktion einzugreifen. Weiterhin scheint S-100 durch Einfluss auf die intrazelluläre Kalziumkonzentration und durch direkte Interaktion mit junctionalen Polypeptiden in der Lage zu sein, die gap-junction- Permeabilität zu regulieren (Zimmer et la. 1995).

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass S-100 Proteine die zelluläre Antwort entlang des Kalziumsignal-Transduktionsweges beeinflussen, an verschiedenen Punkten der Kaskade eingreifen und modulierend auf die ablaufenden Prozesse wirken.

S-100 agiert aber auch als neurotrophes Protein und fördert das Überleben und Wachstum der Neuriten, unterstützt die Entwicklung des Nervensystems und ist neuroprotektiver Vermittler bei Nervenschädigungen. So scheint als Antwort auf eine Nervenverletzung eine Steigerung der Expression und Sekretion des Proteins als Folge

akuter Gliaaktivierung zu erfolgen, der scheinbar einen Mechanismus darstellt, den das Hirngewebe benötigt, um alterierte Neuronen zu reparieren (Hu et al. 1996).

Diese trophischen Aktivitäten treten bei pMol – nMol- Konzentration auf, wogegen bei höheren Konzentrationen destruierende Mechanismen ablaufen, die unter anderem zu erhöhter intrazellulärer Kalziumkonzentration und zum Zelluntergang führen (Fano et al. 1993).

Hu et al. konnten 1996 in einer experimentellen Studie den stimulierenden Effekt von S-100 auf die Nitrit-Oxid-Synthetase zeigen, was zu abnormal hohen und für die Astrozyten toxischen Nitritkonzentrationen führte. Mikroskopisch zeigten sich für die Apoptose charakteristische morphologische Veränderungen, wie blasenartige Anschwellung des Zytoplasmas, Zellschrumpfung und Membranzerstörung.

Ob S-100 eine detaillierte Funktion im Ablauf der hypoxischen Gewebeschädigung auf zellulärer Ebene hat, ist bis jetzt noch nicht genau bekannt. Wie oben beschrieben ist das Gliaprotein in eine Reihe physiologischer Funktionen integriert und es gibt Hinweise dafür, dass S-100 nicht nur durch Zellzerstörung freigesetzt wird, sondern scheinbar auch aktiv von den Zellen des Zentralnervensystems abgegeben werden kann und somit als ein Vermittler bei der Gliazellumwandlung agiert (Donato et al. 1991, Fano et al. 1995).

NSE und S-100 sind wie oben dargestellt als intrazelluläre Proteine nicht oder nur in geringsten Konzentrationen im Extrazellulärraum vorhanden.

Erhöhte Konzentrationen von NSE und S-100 ließen sich bei Erkrankungen und Verletzungen des Zentralnervensystems unterschiedlicher Genese im Liquor cerebrospinalis aber auch peripher im Serum beobachten (Fassbender et al. 1997, Ingebrigtsen et al. 1995, Johnsson et al. 1995, Martens et al. 1998, McKeating et al. 1998, Missler et al. 1997, Persson et al. 1987, Roine et al. 1988, Rothoerl et al. 1998, Sindic et al. 1982, Schaarschmidt et al. 1994, Skogseid et al. 1992, Usui et al. 1994).

Bei Patienten mit schwerem Schädelhirntrauma und infauster Prognose konnten in verschiedenen Studien signifikant erhöhte Konzentrationen von NSE und S-100 im Serum nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich nicht nur eine Korrelation mit dem im CT sichtbaren Kontusionsvolumen des Hirngewebes sondern auch mit der klinischen

Schwere der Verletzung und der Prognose der Patienten nach schwerem Schädelhirntrauma (Woertgen et al. 1997)

Zudem schien mittels Bestimmung des S-100 im Vergleich zu den computertomographischen Untersuchungen eine genauere Differenzierung des Schweregrades der vorhandenen Hirnschädigung möglich zu sein (Raabe et al. 1998). Erhöhte S-100- Serumkonzentrationen fanden sich auch bei Patienten, die nach nur leichtem Schädelhirntrauma persistierende zerebrale Symptome aufwiesen (Ingebrigtsen et al. 1995).

Untersuchungen nach fokaler Ischämie durch Apoplex ergaben ebenfalls signifikant erhöhte Serumkonzentrationen beider Proteine S-100 und NSE, wobei die S-100 Werte eine direkte Proportionalität zu dem Infarktvolumen und eine indirekte Proportionalität zum Langzeitoutcome erkennen ließen (Abraha et al. 1997, Missler et al. 1997).

Mittels serieller Messungen über mehrere Tage beobachteten Persson et al. 1987 den Konzentrationsverlauf von S-100 und NSE im Liquor cerebrospinalis bei Stroke-Patienten und erfassten erhöhte Werte beider Proteine zwischen 18 Stunden und 4 Tage nach dem akuten ischämischen Ereignis. Beide Marker korrelierten in dieser Studie mit der Ausdehnung des ischämischen Insultes.

In jüngster Zeit wurden S-100 und NSE auch zur Identifizierung von Patienten mit neurologischen Komplikationen als Folge zerebraler Hypoxie nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation genutzt (Grill et al. 1998, Westaby et al. 1996). So fanden Johnsson et al. 1995 am zweiten postoperativen Tag bei 7 von 8 Patienten mit schlechter Prognose deutlich höhere Serumwerte als bei denen mit günstigem neurologischen Ergebnis.

Auch Sellman et al. konnten 1992 mit Hilfe der Bestimmung von S-100 und NSE im Serum unmittelbar nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation diejenigen Patienten herausfiltern, die postoperativ zerebrale Komplikationen zeigten und waren damit in der Lage auftretende zerebrale Dysfunktionen vorherzusagen.

Bei globalen ischämischen Schädigungen, hervorgerufen durch plötzliche Unterbrechung der Zirkulation im Zentralnervensystem haben Usui et al. 1996 experimentell an Hunden einen deutlichen Anstieg von S-100 und NSE im Liquor nachgewiesen. Im peripheren Blut dagegen stiegen die NSE- Konzentrationen nur verzögert an, S-100 war mit den angewandten Bestimmungsmethoden im Serum nicht nachweisbar.

Bei Kärkelä et al.(1993) korrelierten die NSE- Liquorwerte 76 Stunden nach Herzkreislaufstillstand mit der zerebralen Schädigung, wogegen sich die Serumkonzentration des Enzyms in dieser Studie nicht als prognostischer Indikator zeigte.

Bei Roine et al. (1989) erwies sich NSE gemessen im Liquor ebenfalls mit einer hohen Spezifität und Sensitivität als guter Parameter bezüglich der neurologischen Restitution. Hier korrelierten auch die Serumwerte mit der zentralen Hirnschädigung. Weitere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass erhöhte NSE- Serumwerte als Indikatoren einer infausten Prognose nach globaler Ischämie angewandt werden können (Dauberschmidt et al. 1991, Fogel et al. 1997, Martens et al. 1996, Prange et al. 1994).

In den bisher angeführten Untersuchungen korrelierten beide Proteine S-100 und NSE gut mit dem Ausmaß der Schädigung und erwiesen sich als Prognoseparameter nach zerebralen Verletzungen wie Schädelhirntraumen unterschiedlicher Schwere, fokalen Ischämien und nach extrakorporaler Zirkulation.

Globale Ischämie, wie sie durch einen akuten Herzkreislaufstillstand hervorgerufen wird, führt ebenfalls zu einer zerebralen Schädigung, die eine Freigabe intrazellulärer Proteine in den Liquor zerebrospinalis und bei schwerer Alteration mit Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke eine Einschwemmung dieser Substanzen in den peripheren Blutkreislauf vermuten lässt. Es stellt sich nun die Frage, ob NSE und S-100 bei Patienten mit globaler Ischämie durch Herzkreislaufstillstand im Serum nachweisbar sind. Weiterhin ist zu prüfen, ob mittels Bestimmung der Proteine eine Aussage über die zerebrale Prognose des Patienten möglich wird.

4. Aufgabenstellung

In der klinischen Praxis werden verschiedene Erkrankungen und Schädigungen einzelner Organe mit Hilfe von im Serum bestimmbaren biochemischen Parametern, wie Enzymen und Proteinen, diagnostiziert.

Diese Methode der Serumdiagnostik hat sich bewährt, da zur Materialgewinnung nur ein minimal invasiver Eingriff nötig ist, die Bestimmungen im oft angegliederten Labor möglich, die benötigten Zeiten kurz sein können und die Kosten ökonomischen Gesichtspunkten meist standhalten.

Ziel dieser prospektiven Studie ist es, zu untersuchen, ob mittels der Bestimmung der Serumkonzentrationen des Gliaproteins S-100B und der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation frühzeitig und zuverlässig prognostische Aussagen zu deren zerebraler Rehabilitation gemacht werden können. Dabei galt es zwei in ihrer Prognose grundsätzlich verschiedene Patientengruppen zu unterscheiden: Patienten, die nach kardiopulmonaler Reanimation im weiteren Verlauf versterben bzw. ein apallisches Syndrom entwickeln und Patienten, die ohne bzw. mit neurologischem Defizit unterschiedlicher Schwere unter Erhaltung ihrer kognitiven Hirnfunktionen überleben.

Zusätzlich wurden epidemiologische Daten wie z.B. das Alter, das Geschlecht, bestehende Grund- und Begleiterkrankungen, klinische Verlaufsdaten, wie z.B. Dauer der Bewusstlosigkeit und der Beatmung, und laborchemische Parameter auf ihre Wertigkeit bezüglich einer Prognoseabschätzung untersucht.

Zur Beurteilung des Grades der Wiederherstellung der zerebralen Funktionen nach Reanimation wurde der Glasgow Outcome Score 28 Tage nach Herzkreislaufstillstand herangezogen.

5. Material und Methode

5.1. Gesunde Probanden (Referenzgruppe)

Als Referenzwerte wurden 1997 von 24 gesunden Probanden und neurologisch unauffälligen Patienten, die aus anderen Gründen kurzzeitig auf der Intensivstation behandelt wurden, Serumeinzelproben gewonnen und daraus mit der nachfolgend beschriebenen immunoluminometrischen Methode die Konzentrationen der Neuronen-Spezifischen Enolase und des S-100 bestimmt.

Diese Referenzgruppe bestand aus 15 Männern und 9 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 58,8 (22-90) Jahren. In diesem Kollektiv lagen weder neurologische noch onkologische Erkrankungen vor.

Durchschnittsalter der gesunder Probanden.	n=24	100%	58,8 Jahre
Durchschnittsalter der Frauen	n=9	38%	61,3 Jahre
Durchschnittsalter der Männer	n=15	62%	57,6 Jahre

Tabelle 1: Durchschnittsalter der gesunden Probanden

5.2 Reanimierte Patienten

Insgesamt konnten die Daten von 49 Patienten, davon 14 (28,6%) Frauen und 35 (71,4%) Männer, gesammelt und ausgewertet werden. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 64,2 Jahren (17-90 Jahre) mit einem Altersgipfel zwischen 60 und 70 Jahren, siehe Tabelle 2 und Abbildung 1.

Durchschnittsalter aller Patienten	n=49	100%	64,2 Jahre
Durchschnittsalter der Frauen	n=14	29%	68,1 Jahre
Durchschnittsalter der Männer	n=35	71%	63,0 Jahre

Tabelle 2: Durchschnittsalter der reanimierten Patienten

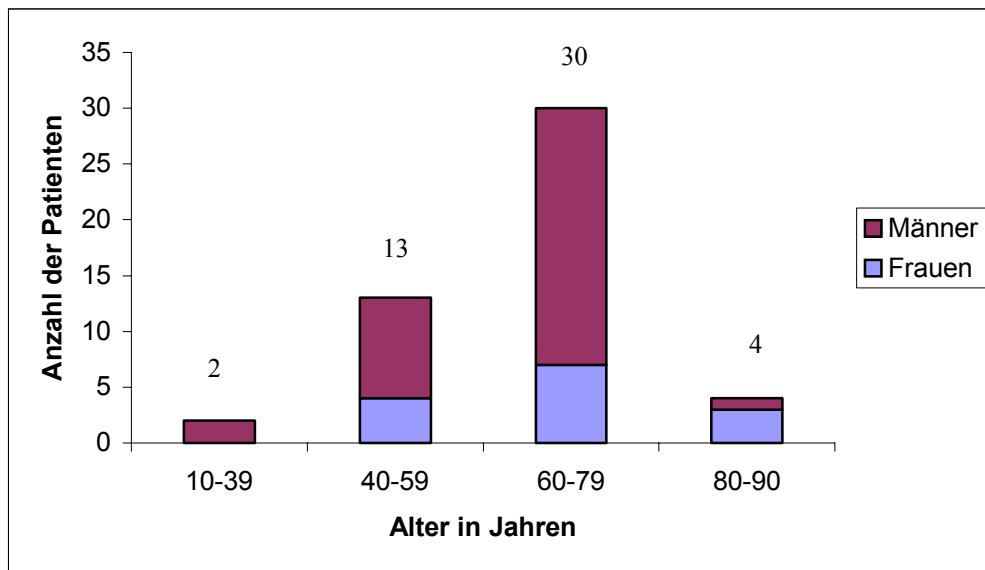


Abbildung 1: Anzahl der reanimierten Patienten in den verschiedenen Altersgruppen

5.2.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien

In diese Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die vom April 1997 bis Mai 1999 wegen eines akuten HerzKreislaufstillstandes primär erfolgreich kardiopulmonal reanimiert und auf der internistischen Intensivstation der Klinik für Innere Medizin III der Friedrich-Schiller-Universität Jena weiterbehandelt wurden.

Der Einschluss in diese Studie erfolgte unabhängig davon, ob die Reanimation auf der Intensivstation der eigenen Klinik, in anderen medizinischen Einrichtungen oder außerhalb des Krankenhauses durchgeführt wurde. Bei Reanimationen außerhalb der Klinik für Innere Medizin III musste die Übernahme und damit der Studieneinschluss innerhalb von 12 Stunden nach der Reanimation erfolgen.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten ein Alter unter 16 Jahren, Vorliegen einer primär traumatischen, sowie primär infratentoriellen Hirnschädigung, ein akuter ischämischer Hirninfarkt sowie frische intrazerebrale Blutungen, weiterhin Patienten mit bekannten Tumoren im Bereich des peripheren oder zentralen Nervensystems, der Lunge und der Bronchien, sowie solche mit schweren neurologischen Krankheiten.

5.2.2. Untersuchungsablauf

Entsprechend dem in Tabelle 3 dargestellten Untersuchungsprotokoll führten wir bei jedem Patienten über einen Zeitraum von 6 Tagen serielle Blutentnahmen für NSE und S-100 Bestimmungen durch, beginnend mit der ersten unmittelbar nach stationärer Aufnahme. Die weiteren Entnahmen folgten alle 8 Stunden in den ersten zwei Tagen und an den darauffolgenden vier Tagen alle 12 Stunden, jeweils zu definierten Zeitpunkten. Die Tageswerte gingen als Mittel in die Auswertung ein. Im Gegensatz zu anderen Studien, die Einzelmessungen auswerteten, bestimmten wir die Serumkonzentrationen über einen 6-Tage-Zeitraum, damit eventuell fortschreitende Schädigungsprozesse im Zentralnervensystem erfasst werden können, um somit ein genauere Einschätzung der Prognose zu ermöglichen

Zeitraum	Untersuchung	Zeitpunkt
Stationäre Aufnahme 1.Tag	Reanimationsprotokoll GCS S-100 NSE Laborparameter	12 stündlich initial und dann alle 8 Stunden
2.Tag 24 Stunden nach Reanimation	GCS S-100 NSE	12 stündlich 8 stündlich 8 stündlich
3.Tag 48 Stunden nach Reanimation	GCS S-100 NSE	1 x täglich alle 12 Stunden bzw. 1x täglich
4. bis 6. Tag	GCS S-100 NSE	1 x täglich alle 12 Stunden bzw. 1x täglich
Verlegung	GCS	
28 Tage nach Reanimation	GOS	

Tabelle 3: Untersuchungsprotokoll

GCS (Glasgow Coma Score), **NSE** (Neuronenspezifische Enolase), **S-100** (Gliaprotein), **GOS** (Glasgow Outcome Score)

Die epidemiologischen und Reanimationsdaten wurden den Einsatzprotokollen des Rettungsdienstes und den stationär angelegten Krankenblättern entnommen. Die klinisch-neurologischen Untersuchungen wurden entsprechend dem Protokoll mindestens zweimal täglich durch den Arzt erhoben und nach festgelegtem Protokoll in der Patientenakte dokumentiert. Zusätzlich erfolgte innerhalb der ersten sieben Behandlungstage bei allen Patienten mit neurologischem Defizit eine fachärztliche neurologische Befunderhebung

Die angegebene Hypoxiezeit resultiert aus der Ruf-Ankunfts-Zeit, die wir den Rettungsdienstprotokollen entnehmen konnten. Auch die Reanimationszeit ergab sich aus im Rettungsdienstprotokoll angegebenen Daten.

5.2.3. Bestimmungsmethoden

Die Bestimmung der NSE und des Protein S100 erfolgte aus dem Patientenserum. Die dazu im Rahmen der Klinikroutine zu den entsprechenden Zeiten abgenommenen 10ml venösen Blutes wurden in Serumröhrchen abgefüllt und nach dem Zentrifugieren und der Separation in Polyethylen Rundbodenröhrchen bei -30°C tiefgefroren und für die spätere Bestimmung eingelagert. Diese erfolgte im Institut für Klinische Chemie der Universität Jena mittels immunoluminometrischer Assays, die von der Firma AB Sangtec Medical aus Bromma, Schweden zur Verfügung gestellt wurden. Sowohl der LIA-mat® NSE Prolifigen® als auch der LIA-mat® Sangtec® 100 basieren auf dem Sandwich-Prinzip, wobei die Festphasen mit monoklonalen Antikörpern (AK) beschichtet sind.

Hämolytische, lipämische und ikterische Serumproben wurden verworfen.

Beim NSE- Prolifigen binden die Antikörper an die γ -Untereinheit des Enzyms und detektieren das $\gamma\gamma$ - Dimer und das $\alpha\gamma$ - Dimer und erkennen so verschiedene Epitope des NSE Moleküls. Die Probe und die lumineszenzmarkierten anti-NSE- Antikörper werden in anti- NSE beschichtete Röhrchen gefüllt und anschließend inkubiert. Der Tracer- Antikörper wird indirekt an die Röhrchenwand gebunden und überschüssiger lumineszenzmarkierter AK wird im folgenden Waschgang entfernt.

Mittels einer Lichtreaktion wird der so gebundene Tracer-NSE- Komplex detektiert. Das anti-NSE- Tracerkonjugat besteht aus dem AK und einem kovalent gebundenen Isoluminolderivat. Durch Injektion von alkalischer Peroxidlösung und Katalysatorlösung in die Teströhrchen wird die Oxidation des Luminols im Luminometer gestartet. Die sofort einsetzende Emission der Photonen erzeugt ein Licht von 425nm, welches mit dem Photomultiplier des Luminometers gemessen wird. Das registrierte Lichtsignal ist direkt proportional der NSE Menge.

Die S-100 Messung erfolgte ebenfalls mit dieser Methode. Die hier verwendeten monoklonalen AK SMST 12, SMSK 25, SMSK 28, welche Sangtec100 definieren, erfassen spezifisch die B-Untereinheit des Proteins. So werden die S-100BB- und S-100A1B- Dimere bestimmt, wobei das Lichtsignal, entsprechend einer Wellenlänge von 425nm, wieder direkt proportional zur vorhandenen Menge ist. Um Bestimmungsfehler zu vermeiden, wurden die Ergebnisse mit einer Eichkurve verglichen, die bei jedem KID aus mitlaufenden Kontrollproben neu ermittelt wurde. Bei diesem Test stellten S-100-Konzentrationen unter 0,10 µg/l die Nachweisgrenze dar. Bei Ergebnissen dieser Größenordnung nahmen wir für Berechnungen in der Auswertung den Wert von 0,09 µg/l an.

Die Normalkonzentrationen im Serum gesunder Frauen und Männer lagen nach Angaben des Herstellers der Bestimmungs-Kits Byk Sanctec Schweden für NSE unter 12,5 ng/ml. Bei dem Protein S-100B wiesen 95% der Männer und Frauen eines gesunden Untersuchungskollektivs Serumkonzentrationen unter 0,15 µg/l auf.

Die dargestellte Laborparameter wurden nach allgemeingültigen Standardverfahren im Labor ermittelt.

5.2.5. Erfassung der Bewusstseinslage

Die Entwicklung der Bewusstseinslage wurde täglich mittels des Glasgow Coma Score (GCS) eingeschätzt, siehe Tabelle 3. Der Glasgow Coma Score ist eine Skala zur Erfassung des Schweregrades einer Bewusstseinsstörung. Anhand der in Tabelle 4 dargestellten Abfolge wird das Reaktionsvermögen komatöser bzw. im Bewusstsein eingeschränkter Patienten auf Ansprache und Schmerzreize sowie der Umfang der Motorik und der Sprache mit Punkten bewertet, die in der Summe mindestens drei (tiefster komatöser Zustand) bis maximal fünfzehn (adäquate Reaktivität) ergeben können.

Wie Tabelle 3 zeigt, erfolgte die Einschätzung durch das ärztliche Personal täglich und wurde in den Krankenakten notiert.

Prüfung	Reaktion	Bewertung
Augen öffnen	spontan	4
	auf Anruf	3
	auf Schmerzreiz	2
	nicht	1
Motorik	nach Aufforderung	6
	gezielte Abwehrbewegungen	5
	Massenbewegungen	4
	Beugesynergien	3
	Strecksynergien	2
	keine	1
Sprache	orientiert, klar	5
	verwirrt	4
	einzelne Worte	3
	einzelne Laute	2
	keine	1

Tabelle 4: Schweregrade der Bewusstseinsstörung nach dem Glasgow Coma Score

5.2.6. Das neurologische Endergebnis-

Einstufung der Patienten anhand des Glasgow Outcome Score (GOS)

Kombinierter Endpunkt der Untersuchung stellten das Überleben 28 Tage nach Reanimation sowie der Grad der zerebralen Restitution dar. Die Einstufung der Patienten erfolgte am Ende dieses Beobachtungszeitraums und 12 Wochen nach Reanimation anhand des Glasgow Outcome Score (GOS).

Dieser beschreibt den Umfang der wiedererlangten neurologischen Funktionsfähigkeit nach einer zerebralen Schädigung. Dabei erfolgt eine Einordnung in fünf Kategorien auf einer Skala von GOS 1 bis GOS 5, wie die folgende Übersicht wiedergibt (Jennet B, 1975)

GOS 1 Verstorben

GOS 2 Coma vigile

syn.: apallisches Syndrom

Funktionsausfall der Großhirnrinde infolge Anoxie des Gehirns, der Patient hat einen Wach-Schlaf-Rhythmus und reagiert vegetativ, es erfolgen keine Reaktionen, Blickfixierung oder Spontanäußerungen,
keine Rückkehr der kognitiven Funktionen

GOS 3 Überleben mit schwerem neurologischen Defizit

Der Patient lebt in einer pflegerischen Versorgungseinrichtung und benötigt kontinuierlich Hilfe zum Verrichten der Aktivitäten des täglichen Lebens.

GOS 4 Überleben mit geringem neurologischen Defizit

Der Patient kann sich allein versorgen, ist nur teilweise auf Hilfe angewiesen und kann in seine gewohnte Umgebung zurückkehren.

GOS 5 Wiedererlangen aller neurologischen Fähigkeiten ohne Defizit

Der Patient bedarf nach Entlassung keiner Hilfe und kann wieder in das Arbeitsleben eintreten ohne Minderung der Lebensqualität.

Entsprechend dem Ziel der Untersuchung wurden die Patienten bezüglich ihrer Prognose in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe I umfasste alle Patienten mit schlechtem neurologischen Endergebnis, analog Glasgow Outcome Score (GOS) 1 und 2; Gruppe II schloss alle Patienten mit mäßigem bis gutem neurologischen Resultat, gemäß Glasgow Outcome Score (GOS) 3 bis 5 ein.

Gruppe I Schlechte Prognose	GOS 1
	GOS 2
Gruppe II Gute Prognose	GOS 3
	GOS 4
	GOS 5

Tabelle 5: Gruppeneinteilung entsprechend der zerebralen Prognose

5.3. Statistische Analyse

Die Erfassung der Primärdaten beider Untersuchungsgruppen wurde in tabellarischer Form durchgeführt, die Angaben erfolgten als Mittelwerte (Minimum-Maximum).

Für jeden Patienten wurden die laut Untersuchungsprotokoll über 6 Tage bestimmten Serumkonzentrationen beider biochemischen Parameter NSE und S-100 pro Tag gemittelt und dienten, wenn nicht anders erwähnt, als Grundlage jeder weiteren statistischen Berechnung. S-100 Konzentrationen, die in der Bestimmung Werte unter $0,1\mu\text{g/l}$, welches die untere Sensitivitätsgrenze des immunoluminometrischer Tests darstellte, ergaben, gingen mit $0,09\mu\text{g/l}$ in die Auswertung ein.

Diese erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS 7.5 für Windows.

Zum Vergleich der Untersuchungsgruppen wurde der U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben herangezogen.

Beim Mann-Whitney-U-Test werden die Ränge der einzelnen Werte berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeitsaussagen beziehen sich direkt auf alle möglichen Randomisierungen der selben Stichprobe von n Versuchspersonen unter verschiedenen Endergebnissen. Die Nullhypothese (H_0) besagt, dass beide zu vergleichenden Gruppen in ihrer Wahrscheinlichkeitsverteilung die gleiche Lage auf der Abszisse haben. Beim Test werden die Werte der kombinierten Stichproben in eine Rangreihe gebracht, wobei jeder der Beobachtung ein Rang zugewiesen wird. Dann werden die Ränge der einzelnen Stichproben aufsummiert, R_1 für die erste Stichprobe und R_2 für die zweite. Nun wird die Gruppe mit dem kleineren Stichprobenumfang n_K ausgewählt, deren Rangsumme als R_K bezeichnet. R_K ist dann näherungsweise normalverteilt mit

$$\text{Mittelwert: } \mu_R = \frac{n_k(n_1 + n_2 + 1)}{2}$$

$$\text{und Varianz: } \sigma_R^2 = \frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}$$

Zur Bestimmung des Ablehnbereichs (bzw. des Konfidenzniveaus) dient dann folgender Vergleich:

$$u = \frac{|R_k - \mu_R|}{\sigma_R} < u\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$$

Ist die Ungleichung nicht erfüllt, kann die H_0 abgelehnt werden und die Arbeitshypothese, dass die Werte der Gruppe einen signifikanten Lageunterschied haben, hat sich bestätigt.

Zudem wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Berechnung statistischer Unterschiede verschiedener Daten zwischen beiden Prognosegruppen angewandt.

Kategorische Merkmale in beiden Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat- Test auf Signifikanz untersucht.

Bei allen Berechnungen wurde ein Wert von $p < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

Die Spezifität und Sensitivität sowie positiver prädiktiver Wert der untersuchten biochemischen Parameter wurden mit binären diagnostischen Tests unter Anwendung der im Folgenden angeführten Vier-Felder-Tafel ermittelt. Als Grundlage dienten die drei- bzw. zweimal pro Tag bestimmten Einzelserumwerte.

	Schlechte Prognose GOS 1 und 2	Gute Prognose GOS 3, 4, 5
> cut-off- Wert	RP	FP
< cut-off- Wert	FN	RN

Tabelle 6: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der Spezifität und Sensitivität

RP Anzahl richtig positiv diagnostizierter Patienten

RN Anzahl richtig negativ diagnostizierter Patienten

FP Anzahl falsch positiv diagnostizierter Patienten

FN Anzahl falsch negativ diagnostizierter Patienten

$$\text{Spezifität} = \frac{\mathbf{RN}}{\mathbf{RN} + \mathbf{FP}}$$

$$\text{Sensitivität} = \frac{\mathbf{RP}}{\mathbf{RP} + \mathbf{FN}}$$

$$\text{positiv prädiktiver Wert} = \frac{\mathbf{RP}}{\mathbf{RP} + \mathbf{FP}}$$

6. Ergebnisse der Untersuchung

6.1. Referenzgruppe (n = 24)

In der Referenzgruppe (n=24) bewegten sich die Serumkonzentrationen des Proteins S-100 von unter 0,10µg/l, also unterhalb der Nachweisgrenze, bis maximal 0,29µg/l bei einem Patienten, mit einem Durchschnittswert von $0,11 \pm 0,04\mu\text{g/l}$. Dabei lagen die Werte bei 75 % der Probanden unter 0,10µg/l, bei 96 % unter 0,20µg/l.

Die Konzentrationen der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) ergaben Werte von 4,64ng/ml bis 17,6ng/ml, im Mittel $8,40 \pm 3,2 \text{ ng/ml}$. 79 % der Kontrollpatienten zeigten Werte unter 10,0ng/ml, 92 % unter 15,0ng/ml.

Diese Ergebnisse stimmen mit den vom Hersteller der immunoluminometrischen Tests angegebenen Normalwerten für beide Proteine überein.

6.2. Reanimierte Patienten (n = 49)

Wie Tabelle 7 zeigt, waren 28 Tage nach akutem HerzKreislaufstillstand und Reanimation 33 Patienten (67,3%) verstorben (GOS 1), 6 Patienten (12,2%) entwickelten ein Coma vigile (GOS 2), 3 Patienten (6,1%) hatten mit einem mäßigem (GOS 3), 3 Patienten (6,1%) mit einem leichten (GOS 4) und 4 Patienten (8,2%) ohne (GOS 5) neurologisches Defizit überlebt und konnten teilweise wieder beruflich rehabilitiert werden. Unserer Einteilung entsprechend zählten somit zur Gruppe I (GOS 1 und 2) 39 Patienten, Gruppe II (GOS 3-5) umfasste 10 Patienten.

In den folgenden 3 Monaten verstarben weitere 3 Patienten (6%). Diese waren im Zustand des apallischen Syndroms (GOS 2) zur Weiterbestreuung in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt bzw. auf Normalstationen weiterbehandelt worden. In der Gruppe II konnte bei zwei Patienten, die nach 28 Tagen ein mäßiges bzw. schweres neurologisches Defizit zeigten, eine vollständige Rückkehr der kognitiven Funktionen (GOS 5) mit Wiedereingliederung in das Berufsleben verzeichnet werden.

		28 Tage nach Reanimation n=49 (100%)	12 Wochen nach Reanimation n=49 (100%)
Gruppe I	GOS 1	33 (67%)	36 (73%)
	GOS 2	6 (12%)	3 (6%)
Gruppe II	GOS 3	3 (6%)	2 (4%)
	GOS 4	3 (6%)	2 (4%)
	GOS 5	4 (8%)	6 (12%)

Tabelle 7: Überleben und neurologisches Ergebnis von 49 reanimierten Patienten klassifiziert nach dem Glasgow Outcome Score (GOS)

6.2.1. anamnestische und klinische Daten

6.2.1.1. Alter und Geschlecht

In beiden Gruppen sind prozentual mehr Männer vertreten. Bei einem Gesamtdurchschnittsalter von 64,2 Jahren liegt das mittlere Alter in der Gruppe II mit 63,9 Jahren nur gering unter dem der ersten Gruppe (64,6 Jahre), ohne eine statistische Signifikanz aufzuweisen.

	Gesamtkollektiv n=49 (100%)	Gruppe I (GOS 1 und 2) n=39 (80%)	Gruppe II (GOS 3 bis 5) n=10 (20%)	Signifika nzen p-Wert
Geschlecht: männlich: weiblich:	35 (71%) 14 (29%)	26 (67 %) 13 (33 %)	9 (90 %) 1 (10 %)	p=0,244 n.s.
Mittleres Alter in Jahren	64,2 (17-90)	64,6 (17-90)	63,9 (38-87)	p=0,760 n.s.

Tabelle 8: Demographische Daten von 49 Patienten nach Reanimation

statistisch signifikant ($p < 0,05$) = sign., nicht signifikant = n.s.

6.2.1.2. Grund- und Begleiterkrankungen

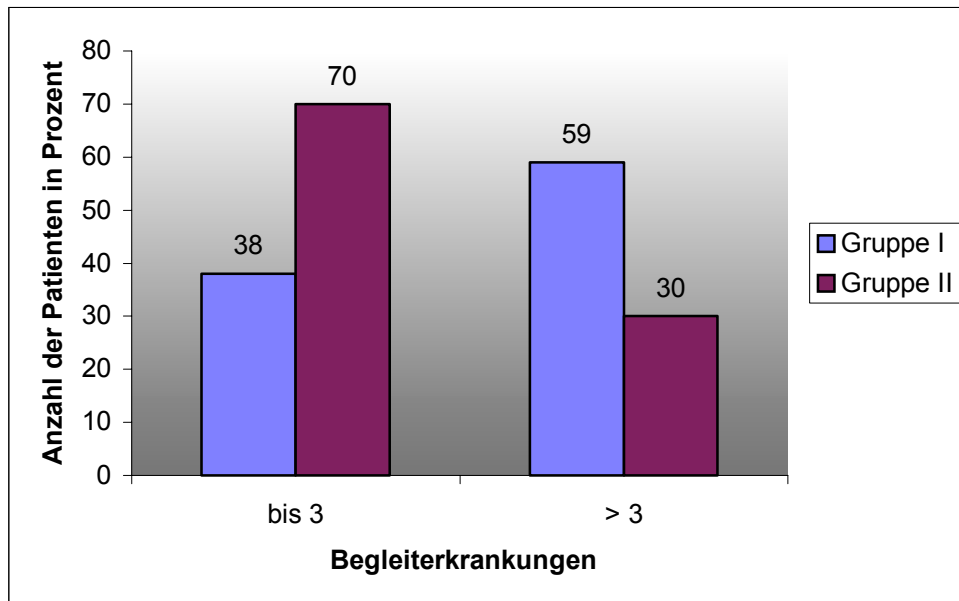


Abbildung 2: Anzahl der Begleiterkrankungen in den Gruppen I und II

Bei 88 % der Patienten lagen neben der den Herzkreislaufstillstand verursachenden Grunderkrankung noch weitere, den klinischen Verlauf beeinflussende manifeste Organerkrankungen vor.

Als kardiale Begleiterkrankungen kamen vor allem die arterielle Hypertonie (50 %), Herzrhythmusstörungen und die Herzinsuffizienz (21 %) vor. Auch pulmonale Erkrankungen (16 %), wie chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und Lungenemphysem, Stoffwechselkrankheiten wie der Diabetes mellitus (31 %) sowie Leber- (12 %) und Nierenerkrankungen (24 %) waren anamnestisch zu eruieren.

Bei durchschnittlich 4 Erkrankungen pro Patient ist unser Patientengut insgesamt durch eine Polymorbidität gekennzeichnet.

Wie der Abbildung 2 zu entnehmen ist, zeigten in der Gruppe I prozentual mehr Patienten mehr als drei Begleiterkrankungen (59 %), wogegen in Gruppe II deutlich weniger Probanden über drei Erkrankungen aufwiesen (30 %). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich jedoch nicht ($p < 0,157$).

6.2.1.3. Reanimationsparameter

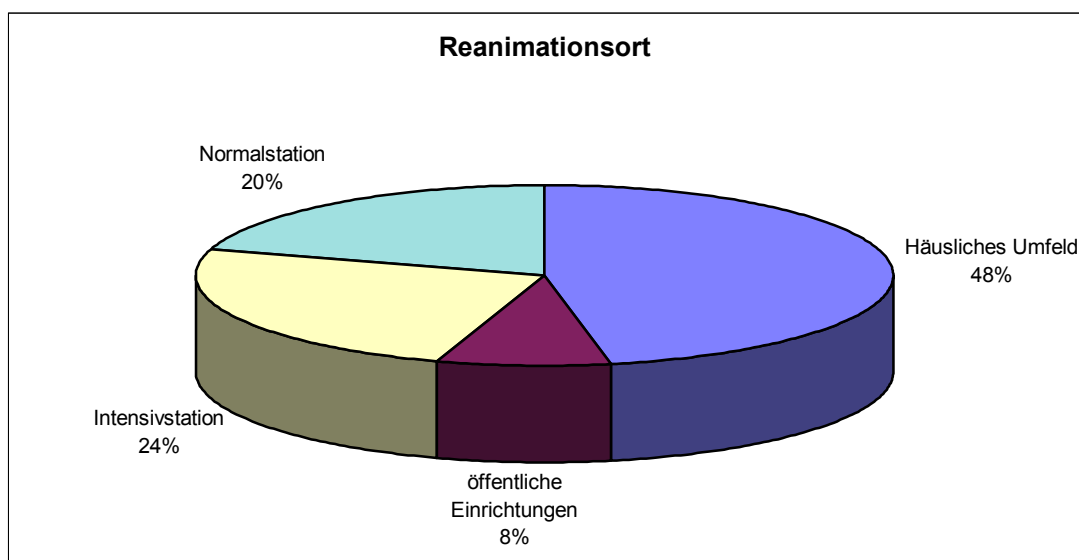


Abbildung 3: Reanimationsort

Wie die Abbildung 3 zeigt, erfolgte die kardiopulmonale Reanimation in 48 % der Fälle in der häuslichen Umgebung des Patienten, danach in abnehmender Reihenfolge, auf der Intensivstation (24 %), auf „Normalstationen“ (20 %) des Krankenhauses und im Bereich öffentlicher Einrichtungen (8 %). Der Begriff der Normalstation wird im Folgenden synonym für alle Pflegeabteilungen eines Krankenhauses außerhalb des Intensivbereichs verwendet.

Somit wurden insgesamt 56 % der Patienten außerhalb der Klinik und 44 % innerhalb medizinischen Einrichtungen reanimiert.

Dabei war in der Gruppe I der Anteil der Reanimationen außerhalb der Klinik mit 56 % (n=22) höher als in Gruppe II (n=17), was längere Hypoxiezeiten durch späteres Eintreffen der Rettungsteams vermuten lässt. In der Gruppe II dagegen wurde mit 60% häufiger innerhalb der medizinischen Einrichtung reanimiert. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nicht.

Diese Ergebnisse sind auch Tabelle 9 zu entnehmen, in der verschiedener Reanimationsparameter zwischen beiden Prognosegruppen verglichen werden.

Die häufigste Ursache des HerzKreislaufstillstandes war mit 21 Fällen (43 %) der Myokardinfarkt, gefolgt von weiteren kardialen Erkrankungen wie Koronare Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie, maligne Herzrhythmusstörungen in 39 %.

In 10 % konnten pulmonale Erkrankungen als Ursache eruiert werden und bei weiteren 8 % der Patienten blieb der Ereignisauslöser unklar, siehe Abbildung 4.

Damit war der HerzKreislaufstillstand in 82 % Folge einer vorbestehenden kardialen Grunderkrankung.

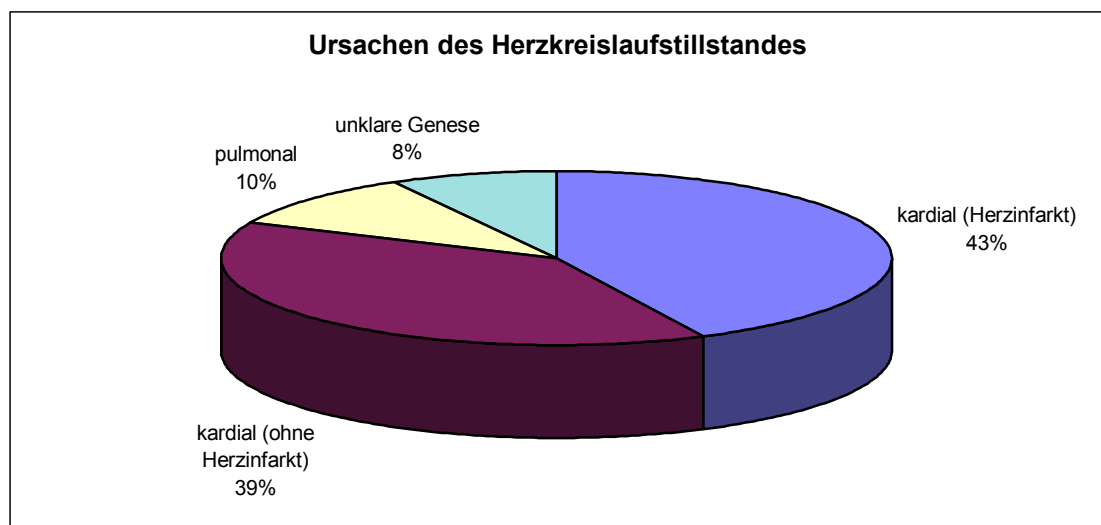


Abbildung 4: Ursachen des HerzKreislaufstillstandes

Am Ort des Eintrittes des Herzkreislaufstillstandes wurde mittels EKG die Herzaktionen vor Beginn der Reanimation aufgezeichnet. Bei 24 (49 %) Patienten konnte ein Kammerflimmern und bei weiteren 24 (49 %) eine Asystolie diagnostiziert werden, von einem Patienten (2 %) war kein EKG verfügbar. In der Gruppe I zeigte sich mit 59 % deutlich häufiger eine Asystolie als in Gruppe II, wo initial bei nur 10 % eine Asystolie vorlag. Kammerflimmern dagegen wurde in der Gruppe I bei 15 (38,5 %) und in der Gruppe II bei 9 (90 %) der Untersuchten diagnostiziert ($p<0,01$), siehe Tabelle 9.

Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte bezüglich der Reanimationsdauer keine Unterschiede. Dagegen ließ sich bei der Hypoxiezeit eine statistisch signifikante Differenz beobachten. Mit durchschnittlich 11,6 Minuten lag sie in Gruppe I signifikant über der in Gruppe II mit 7,3 min, $p<0,05$. Dabei zeigten 50 % der Untersuchten aus der Gruppe mit gutem Resultat Hypoxiezeiten unter 5 Minuten. Diese Patienten konnten mit einem GOS von 5 nach Hause entlassen werden. Bei 2 Patienten (28 %) mit diesem neurologischen Ergebnis (GOS 5) lag die Dauer über 5 Minuten. In der Gruppe I fanden sich insgesamt bei 8 Patienten (20,5 %) Hypoxiezeiten unter 5 Minuten.

	Gesamt- gruppe n=49 (100%)	Gruppe I (GOS 1 und 2) n=39 (80%)	Gruppe II (GOS 3 bis 5) n=10 (20%)	Signifika nzen p-Wert
Reanimationsort prähospital: hospital:	n=26; (53 %) n=23; (47 %)	n=22; (56 %) n=17; (44 %)	n=4; (40 %) n=6; (60 %)	p=0,483 n.s.
Initiale EKG-Diagnose Asystolie: Kammerflimmern: unklar	n=24; (49 %) n=24; (49 %) n=1; (2 %)	n=23; (59 %) n=15; (39 %) n=1; (3 %)	n=1; (10 %) n=9; (90 %)	p<0,01 sign.
Hypoxiezeit in Minuten	10,7 (1-35)	11,6 (3-35)	7,3 (1-20)	p<0,05 sign.
Reanimationszeit in Minuten	23,5 (5-75)	23,5 (5-75)	23,3 (8-60)	p=0,723 n.s.

Tabelle 9: Reanimationsparameter von 49 Patienten nach Reanimation

statistisch signifikant ($p<0,05$) = sign., nicht signifikant = n.s.

6.2.1.4. Klinische Verlaufsdaten

In Tabelle 10 sind klinische Daten der beiden Patientengruppen aufgelistet, die sich aus dem Verlauf sowie aus den jeweiligen therapeutischen Maßnahmen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation ergaben.

	Gesamt- gruppe n=49 (100%)	Gruppe I (GOS 1 und 2) n=39 (80%)	Gruppe II (GOS 3 bis 5) n=10 (20%)	Signifika- nzen p-Wert
Verweildauer auf der Intensivstation in Tagen	10,5	11,2	7,6	p=0,285 n.s.
Verweildauer im Krankenhaus in Tagen	16,4	13,8	27,4	p<0,001 sign.
Dauer der Beatmung in Tagen	7,5	8,7	2,3	p<0,001 sign.
Dauer des Komas in Tagen	7,9	9,4	1,5	p<0,0001 sign.
Katecholamintherapie in Tagen	3,6	3,9	2,0	p=0,67 n.s.
Sedierungstherapie in Tagen	2,6	3,0	1,0	p<0,005 sign.

Tabelle 10: Klinische Verlaufsdaten der 49 Patienten nach Reanimation

statistisch signifikant ($p<0,05$) = sign., nicht signifikant = n.s.

Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 10,5 Tage, wobei Patienten mit gutem Endergebnis nach durchschnittlich 7,6 Tagen die Intensivstation schneller verlassen konnten, als Patienten der Gruppe I (11,2 Tage). Die Gesamtverweildauer im Krankenhaus dagegen lag in Gruppe II mit 27,8 Tagen signifikant höher ($p<0,001$). Weiterhin ist aus Tabelle 10 ersichtlich, dass die Patienten mit schlechter Prognose (Gruppe I) signifikant längere Zeit auf die mechanische Ventilation angewiesen waren (im Mittel 8,7 Tage) als jene mit gutem Endergebnis (durchschnittlich 2,3 Tage), ($p<0,001$). Dabei wurden in der Gruppe I nach 48 Stunden noch 92% der

Reanimierten beatmet, wogegen in der Gruppe II nach 48 Stunden 70% eine stabile Eigenatmung zeigten.

Auch die Therapie mit Katecholaminen wurde bei Patienten der Gruppe I durchschnittlich länger durchgeführt als bei denen der Gruppe II ($p=0,67$).

Die Komadauer lag mit durchschnittlich 9,4 Tagen in der Gruppe I signifikant über der von Gruppe II, in der die Patienten im Mittel nur 1,5 Tage ohne Bewusstsein und damit nicht ansprechbar waren.

24 Stunden nach dem akuten Ereignis des Herzkreislaufstillstandes zeigten insgesamt 92% ($n=45$) der primär erfolgreich reanimierten Patienten einen komatösen Bewusstseinszustand, nach 48 Stunden waren noch 82% ($n=40$) und nach 72 Stunden noch 76% ($n=37$) der Patienten nicht ansprechbar. Davon waren nach 24 Stunden 63% ($n=31$), nach 48 Stunden 43% ($n=21$) und nach 72 Stunden 27% ($n=13$) der Patienten sediert. In der Gruppe I waren nach 48 Stunden noch 90 % der Patienten komatös, wogegen in der Gruppe II zu diesem Zeitpunkt noch 20 % komatös und 80 % wieder bei Bewusstsein waren. Von allen 49 Reanimierten, die länger als 48 Stunden komatös blieben, überlebten nur 2 Patienten (4%) mit einem GOS von 3 bzw. 5.

In der Gruppe I fanden sich 3 Patienten, die nach 48 Stunden wach und kooperativ waren, in der Folgezeit dann auf der Normalstation weiterbehandelt bzw. wieder sediert und beatmet werden mussten.

Die Dauer der Sedierungstherapie ist in der Gruppe I signifikant länger als in der Gruppe mit gutem neurologischen Endergebnis ($p<0,005$). Die maximale Sedierungszeit in der Gruppe I belief sich auf 15 Tage.

Abbildung 5 zeigt den prozentualen Anteil der komatösen Patienten der Gruppen I und II zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation. Es ist ersichtlich, dass am dritten Tag noch 90 % der Patienten mit schlechter Prognose (Gruppe I) komatös waren. Bei 33% dieser Patienten erfolgte zu diesem Zeitpunkt noch eine Sedierungstherapie, wie aus der Abbildung 6 zu entnehmen ist. In der Gruppe mit gutem neurologischen Outcome (Gruppe II) zeigten nach 48 Stunden noch 20 % einen komatösen Bewusstseinszustand. Keiner dieser Patienten wurde zu diesem Zeitpunkt medikamentös sediert.

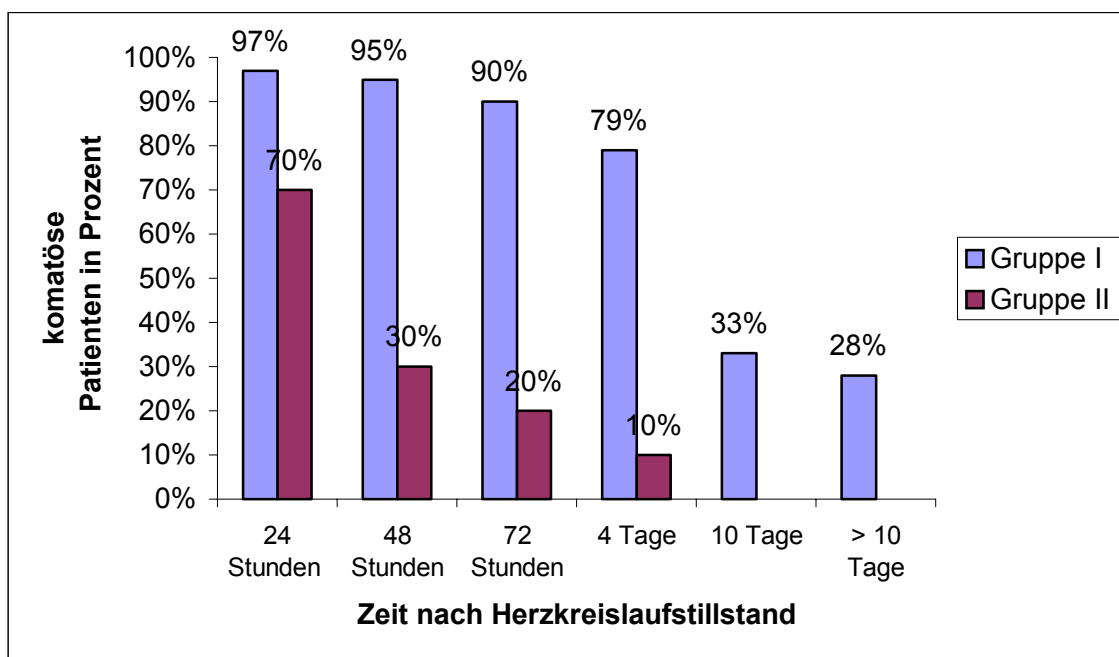


Abbildung 5: prozentualer Anteil der komaösen Patienten in den Gruppen I und II zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation (ROSC)

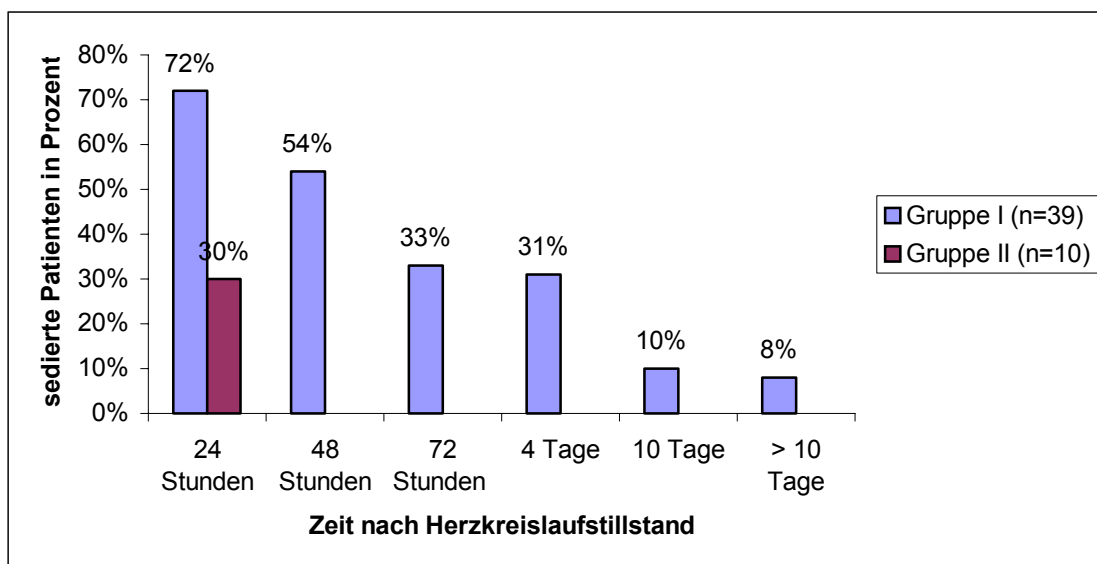


Abbildung 6: prozentualer Anteil der medikamentös sedierten Patienten in den Gruppen I und II zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach erfolgreicher Reanimation

6.2.1.5. Überlebenszeit und Todesursachen

Im 28-Tage-Beobachtungszeitraum nach erfolgreicher Reanimation und Aufnahme auf die Intensivstation verstarben in der Gruppe I insgesamt 33 (85 %) der 39 Patienten (GOS 1), siehe Abbildung 7.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 9.6 Tage.

6 Patienten (15,4 %) entwickelten innerhalb der 28 Tage ein apallisches Syndrom.

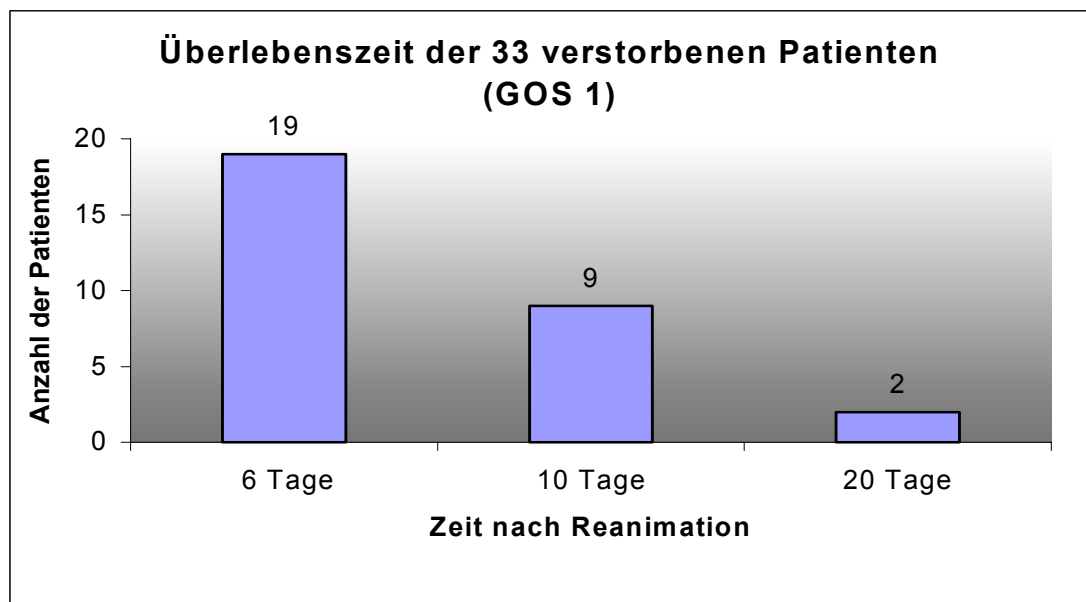


Abbildung 7: Anzahl der überlebenden Patienten der Gruppe I zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Beobachtungszeitraum der 28 Tage

Die Auswertung der Todesursachen ergab die in Abbildung 8 aufgestellten Diagnosen.

10 Patienten (30 %) verstarben an den Folgen der globalen cerebralen Ischämie.

Bei 40 % (n=13) der Patienten lautete die Todesursache katecholaminrefraktäres Herz-Kreislaufversagen mit Asystolie, wovon bei einem Patienten Komplikationen der bestehenden dilatativen Kardiomyopathie zum Exitus letalis führten. 21 % (n=7) der Verstorbenen zeigten einen therapierefraktären septischen Schock bzw. ein septisches Multiorganversagen. Bei einem dieser Patienten lag als Ursache eine nekrotisierende

Pankreatitis vor, bei allen anderen fanden sich klinisch Zeichen einer Infektion der oberen bzw. unteren Atemwege.

Eine Patientin erlag den Folgen einer während des stationären Aufenthaltes aufgetretenen intrazerebralen Blutung. Bei zwei Verstorbenen (5 %) blieb die Todesursache unklar.

Von den 3 Patienten (8 %), die während des stationären Aufenthaltes ansprechbar waren und keine Anzeichen einer zerebralen Störung zeigten, verstarben zwei an einem katecholaminrefraktären Herz-Kreislaufversagen und ein Patient an einem septischen Schock.

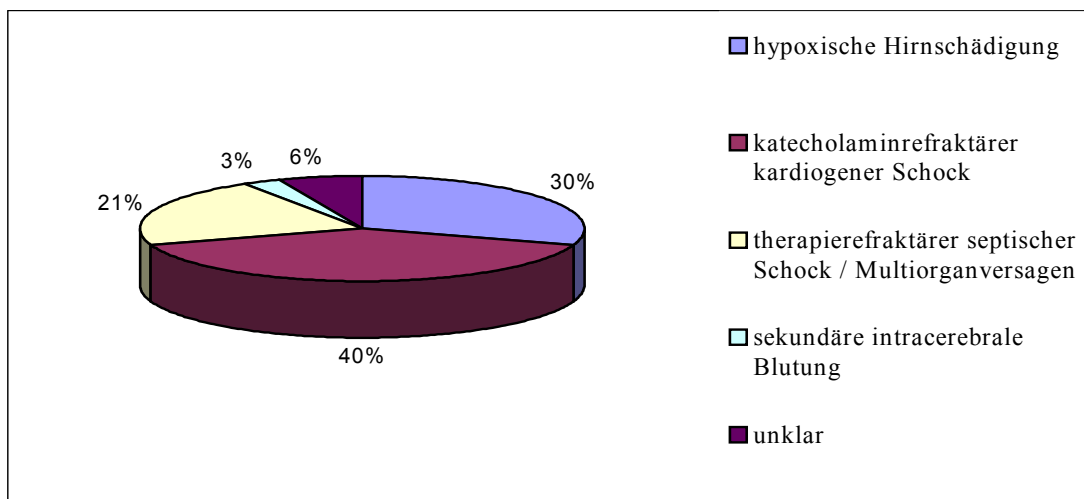


Abbildung 8: Todesursachenstatistik der 33 verstorbenen Patienten laut klinischer Diagnosestellung (Abschlussdiagnose)

Bei 18 der verstorbenen Patienten (46 %) wurde eine Autopsie durchgeführt. In 83 % konnte die klinisch gestellte Abschlussdiagnose bestätigt werden.

6.2.2. Glasgow Coma Score

In den ersten 6 Tagen der Intensivbehandlung erfolgte bei jedem Patienten täglich die Einstufung des Bewusstseins anhand des Glasgow Coma Score. Die Mittelwerte der Summen und die Standardabweichungen sind in den folgenden Abbildungen graphisch dargestellt. Dabei zeigt die Abbildung 9 die mittleren Punktwerte aller Patienten der Gruppen I und II, wobei zu erkennen ist, dass die Summe der Punkte in der Gruppe mit gutem neurologischen Outcome (Gruppe II) deutlich höher als in der Gruppe mit schlechtem neurologischen Endergebnis ist. Diese Differenz ist bereits ab dem ersten Tag statistisch signifikant ($p=0,0037$ an Tag 1, $p<0,0005$ an Tag 6).

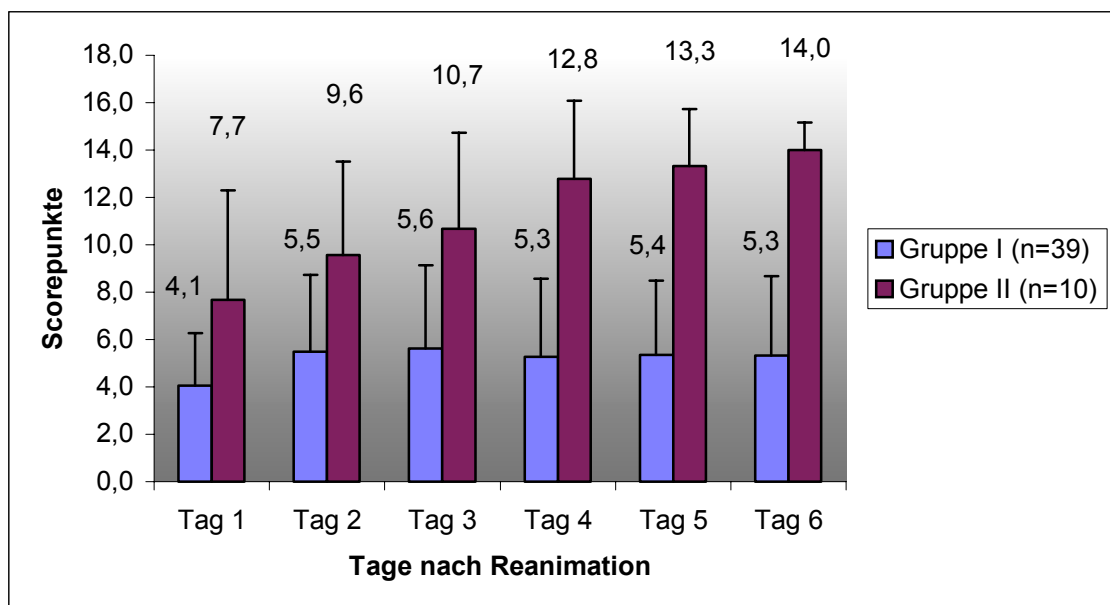


Abbildung 9: Glasgow Coma Score (Mittelwerte und Standardabweichungen) der Patienten der Gruppen I und II nach erfolgreicher Reanimation, die Mittelwerte sind als Zahlen über den Diagrammsäulen angegeben

Da, wie oben schon erwähnt, viele Patienten medikamentös sediert wurden und die Ergebnisse einer klinisch neurologischen Untersuchung durch eine solche Therapie

vermindert aussagefähig sind, erfolgte eine Aufstellung der GCS- Werte aller nicht sedierten Patienten. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 10 dargestellt.

Auch hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Prognosegruppen, der bereits am ersten Tag nach Reanimation statistisch signifikant ist ($p=0,007$ an Tag 1, $p<0,0001$ an Tag 6).

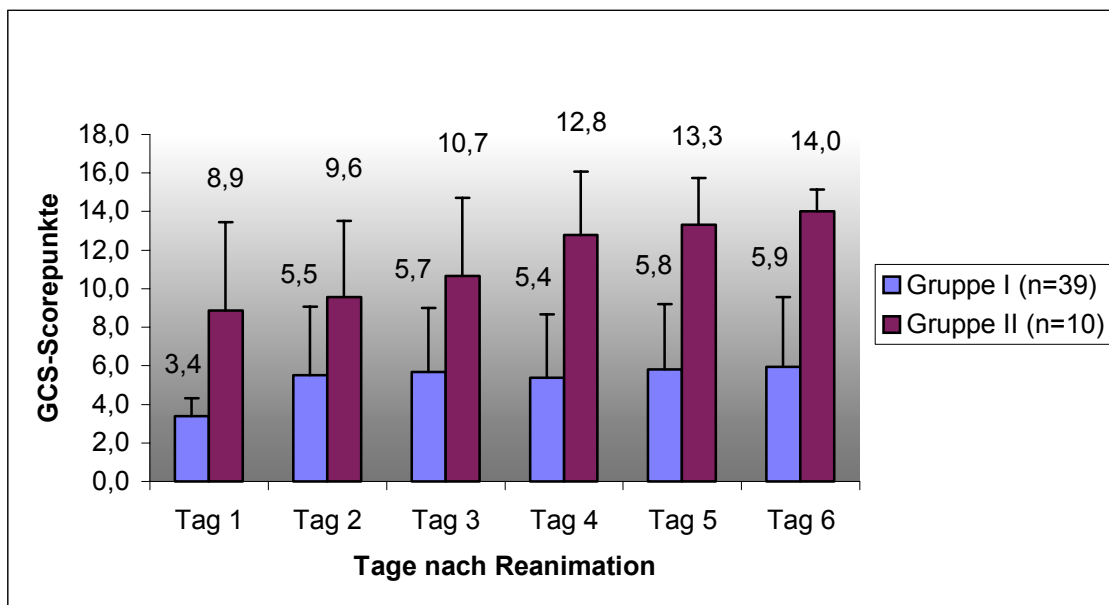


Abbildung 10: Glasgow Coma Score (Mittelwerte und Standardabweichungen) der nicht sedierten Patienten der Gruppen I und II nach erfolgreicher Reanimation, die Mittelwerte sind als Zahlenwerte angegeben

6.2.3. Paraklinische Befunde

Tabelle 11 zeigt ausgewählte Werte laborchemischer Untersuchungen, die unmittelbar nach Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation erhoben wurden.

	Gruppe I (GOS 1 und 2) n=39	Gruppe II (GOS 3 bis 5) n=10	Signifika nzen p-Wert
Laktatwert in mmol/l Normwert : 1-1,8 mmol/l	6,2 ± 4,46	4,4 ± 3,55	p=0.088 n.s.
Blutzucker in mmol/l Normwert : nicht nüchtern <11,1 mmol/l	13,9 ± 7,12	12,5 ± 5,99	p=0.585 n.s.
Natrium in mmol/l Normwert :135-145 mmol/l	136,8 ± 4,73	138,3 ± 3,89	p=0.466 n.s.
Kalium in mmol/l Normwert : 3,5-5 mmol/l	4,3 ± 0,90	3,9 ± 0,42	p=0.229 n.s.
Kreatinin in µmol/l Normwert : 44-106 mmol/l	210,4 ± 188,55	140,0 ± 40,78	p=0.375 n.s.

Tabelle 11: ausgewählte Laborparameter bei Aufnahme auf die Intensivtherapiestation
statistisch signifikant ($p < 0,05$) = sign., nicht signifikant = n.s.

Die Laborparameter lagen in der Mehrzahl im Normbereich. Lediglich Blutzucker- und Laktatkonzentrationen sowie das Serumkreatinin waren in beiden Gruppen, insbesondere bei Patienten mit schlechtem Endergebnis (Gruppe I) erhöht, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

6.2.4. Ergebnisse der Bestimmung des Proteins S-100B

Dem Untersuchungsprotokoll entsprechend wurden bei jedem Patienten über 6 Tage die Serumwerte des Gliaproteins S-100 in den ersten zwei Tagen alle 8 Stunden und ab Tag 3 alle 12 Stunden bestimmt. So ergaben sich bei jedem Patienten in den ersten zwei Tagen drei und in den folgenden zwei Messwerte, die gemittelt in die Auswertung eingingen (Einzelwerte siehe Anhang).

Die Mittelwerte der innerhalb der ersten 48 Stunden gemessenen S-100 Serumkonzentrationen lagen in beiden Gruppen I und II im Vergleich zur Kontrollgruppe über dem Referenzwert ($0,11 \pm 0,04 \mu\text{g/l}$).

Die nachfolgende Tabelle 12 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen des Gliaproteins S-100 beider Gruppen I und II im zeitlichen Verlauf der 6 Tage nach Herzkreislaufstillstand und primär erfolgreicher Reanimation wieder.

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde auf Signifikanz geprüft, die sich im angegebenen p-Wert widerspiegelt.

Tage nach Reanimation		1	2	3	4	5	6
Gruppe I (schlechte Prognose) n=39	Min/Max	0,13/21	0,09/21	0,08/21	0,09/21	0,09/21	0,09/4,6
	Mittelwert	1,64 $\pm 3,31$	1,86 $\pm 4,05$	2,01 $\pm 4,03$	1,91 $\pm 3,87$	1,57 $\pm 3,85$	0,87 $\pm 1,09$
Gruppe II (gute Prognose) n=10	Min/Max	0,14/1,41	0,11/0,38	0,09/0,22	0,09/0,17	0,09/0,13	0,09/0,12
	Mittelwert	0,42 $\pm 0,39$	0,21 $\pm 0,09$	0,14 $\pm 0,04$	0,12 $\pm 0,03$	0,10 $\pm 0,01$	0,10 $\pm 0,01$
p-Werte		0,0013	0,0002	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005

Tabelle 12: S-100-Serumkonzentrationen in $\mu\text{g/l}$ der Gruppen I und II im Verlauf über 6 Tage nach Herzkreislaufstillstand und Reanimation

Min.= minimale Konzentration in $\mu\text{g/l}$, Max.= maximale Konzentration in $\mu\text{g/l}$,
 $p < 0,05$ = signifikant

Die S-100- Serumkonzentrationen am Aufnahmetag betrugen in der Gruppe mit schlechtem Endergebnis (Gruppe I) 0,13µg/l (Minimum) bis 21µg/l (Maximum) und in der Gruppe mit gutem Endergebnis (Gruppe II) 0,14µg/l (Minimum) bis 1,41µg/l (Maximum).

In der Gruppe II sank der maximale Tageswert am zweiten Tag auf 0,38µg/l, am dritten Tag auf 0,22µg/l, wogegen die Werte in Gruppe I konstant erhöht blieben.

Im gesamten Verlauf der 6 Tage sind die S-100- Serumkonzentrationen aller Patienten mit guter Prognose (Gruppe II) signifikant niedriger im Vergleich zu denjenigen mit schlechter Prognose.

Bei zwei Patienten der Gruppe II, die mit einem GOS von 5 überlebten, zeigten sich am ersten Tag Konzentrationen über 1,0 µg/l, die aber bereits am folgenden Tag wieder unter 0,56 µg/l lagen. Die Werte der anderen Probanden aus Gruppe II lagen bereits am ersten Tag unter 0,56 µg/l und nahmen in den folgenden Tagen weiter ab.

Die S-100- Serumkonzentrationen stiegen in der Gruppe mit schlechtem Endergebnis (Gruppe I) trotz höherer Initialwerte innerhalb der ersten 72 Stunden weiter an, wie Tabelle 12 und Abbildung 11 verdeutlichen. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zeigten 85% der Reanimierten der Gruppe I S-100- Serumkonzentrationen über 0,56 µg/l und bei nur 5 Patienten lagen die Konzentrationen unter diesem Wert.

Wie aus Abbildung 11 ersichtlich, lässt sich bereits am ersten Tag ein signifikanter Unterschied der S-100 Serumkonzentrationen zwischen den beiden Gruppen I und II erkennen. Im weiteren Verlauf steigen die S-100- Serumkonzentrationen in der Gruppe I an, wie schon erwähnt und sinken ab Tag 4 auf Werte von 0,87µg/l am Tag 6.

In der Gruppe II nehmen die Konzentrationen im Verlauf der 6 Tage nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation kontinuierlich ab. Ab dem dritten Tag liegen die S-100- Konzentrationen aller Patienten der Gruppe II bereits innerhalb des Referenzbereiches.

Die Konzentrationsverläufe mit Mittelwerten und Standardabweichungen der beiden Gruppen I und II sind in Abbildung 11 wiedergegeben.

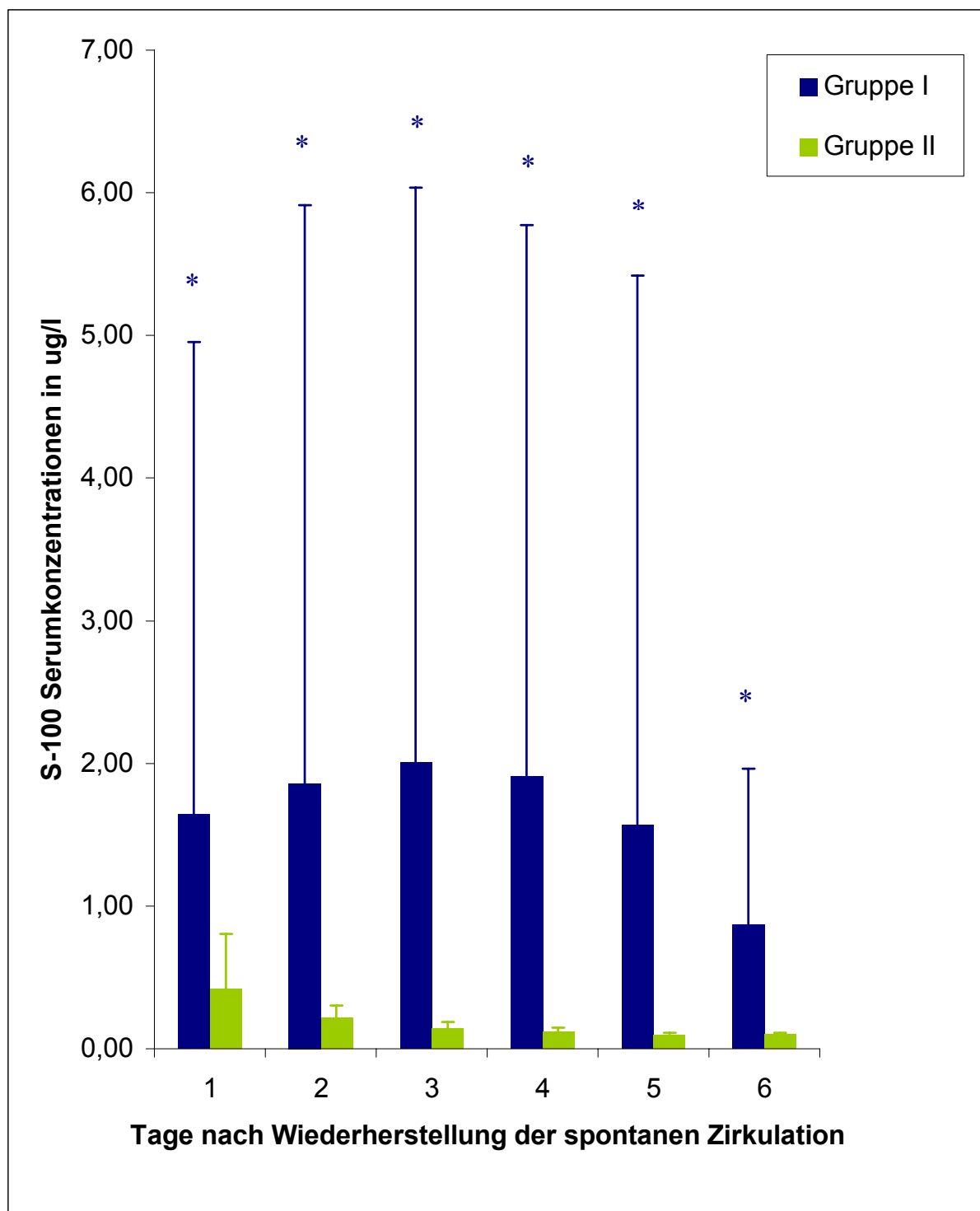


Abbildung 11: Serumkonzentrationen des Gliaproteins S-100 der **Gruppen I** (schlechte Prognose) und **II** (gute Prognose) mit Standardabweichung im Verlauf der ersten 6 Tage nach akutem Herz-Kreislaufstillstand und Reanimation,

* statistisch signifikant

In der folgenden Tabelle bzw. Abbildung sind alle Patienten der Gruppe mit schlechtem neurologischen Endergebnis dargestellt, die 48 Stunden und länger sediert wurden und in dieser Zeit klinisch neurologisch nicht eindeutig zu beurteilen waren. 7 der 9 Patienten, die bis 72 Stunden medikamentös sediert wurden zeigten in diesem Zeitraum S-100- Serumkonzentrationen über $0,56 \mu\text{g/l}$. Bei den 9 Reanimierten, die 4 bis 10 Tage eine Sedierungstherapie erhielten lagen bei 8 Patienten die S-100 Konzentrationen über $0,56 \mu\text{g/l}$.

Sedierungszeit	Anzahl der sedierten Patienten der Gruppe I		Anzahl der Patienten mit S-100- Serumkonzentration $>0,56 \mu\text{g/l}$	
bis 72 Stunden	9	23%	7	78%
4 bis 10 Tage	9	23%	8	89%
länger als 10 Tage	3	8%	2	67%

Tabelle 13: Anzahl der sedierten Patienten der Gruppe I zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation und Anzahl der Patienten, deren S-100- Serumkonzentrationswerte über dem angenommenen cut-off- Wert von $0,56 \mu\text{g/l}$ lagen

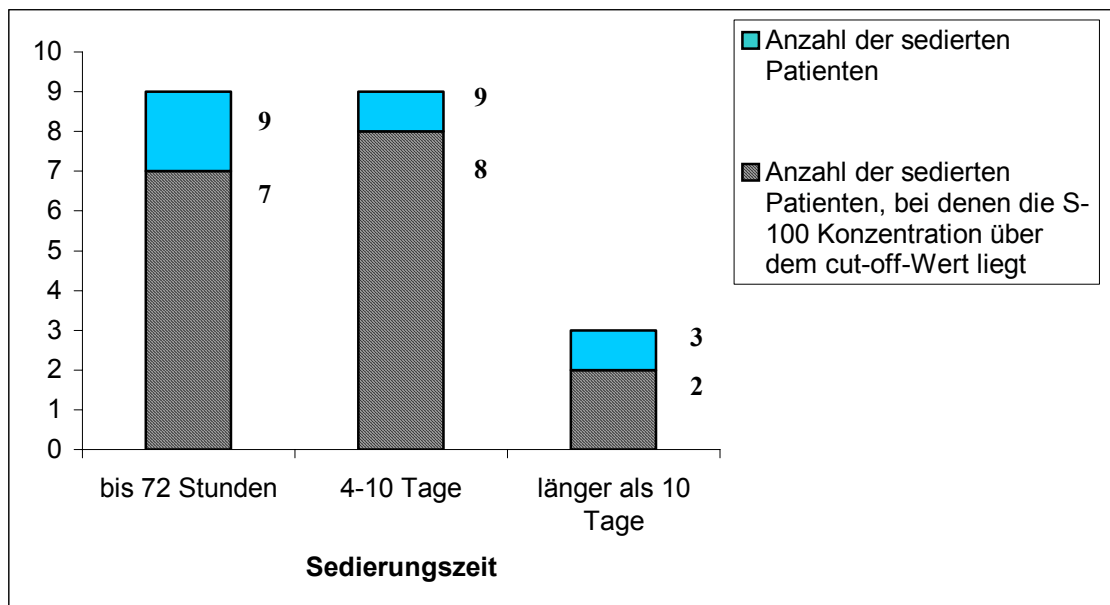


Abbildung 12: graphische Darstellung des Anteils der sedierten Patienten der Gruppe I zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation und derer, die S-100- Serumkonzentrationen über dem angenommenen cut-off- Wert von $0,56 \mu\text{g/l}$ zeigten

6.2.5 Ergebnisse der Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase (NSE)

Die Serumkonzentrationen der Neuronenspezifischen Enolase wurden entsprechend unserem Untersuchungsprotokoll in den ersten zwei Tagen alle 8 Stunden und ab Tag 3 alle 12 Stunden bestimmt. Die Mittelwerte der Ergebnisse gingen als Tageswerte in die Auswertung ein (Einzelwerte siehe Anhang).

In beiden Gruppen I und II zeigten die initialen Serumkonzentrationen der Neuronenspezifischen Enolase erhöhte Werte, die signifikant über den bestimmten Referenzkonzentrationen lagen (8,4 ng/ml \pm 3,2).

In der Tabelle 14 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen für NSE bei beiden Patientengruppen im Verlauf über sechs Tage dargestellt. Auch hier wurde mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft, die als p-Wert dargestellt ist.

Tage nach Reanimation		1	2	3	4	5	6
Gruppe I (schlechte Prognose) n=39	Min/Max	6,4/ 102,3	6,1/ 156,8	6,9/ 201,0	8,9/ 163,3	7,8/ 141,6	7,2/ 164,3
	Mittelwert	20,17 \pm 18,39	31,50 \pm 34,63	42,95 \pm 44,64	41,78 \pm 37,97	36,69 \pm 34,20	35,87 \pm 38,14
Gruppe II (gute Prognose) n=10	Min./Max.	5,4/ 19,1	5,1/ 21,6	4,2/ 17,7	5,7/ 16,0	5,5/ 12,5	4,9/ 12,9
	Mittelwert	12,86 \pm 3,89	13,22 \pm 4,82	12,06 \pm 4,62	10,48 \pm 2,77	8,87 \pm 2,09	8,63 \pm 2,53
p-Werte		0,1016	0,0185	0,0009	<0,0005	<0,0005	0,0002

Tabelle 14: NSE- Serumkonzentrationen in ng/ml der Gruppen I und II im Verlauf über 6 Tage nach Herzkreislaufstillstand und Reanimation
Min.= minimale Konzentration in ng/ml, Max.=maximale Konzentration in ng/ml, $p<0,05$ = signifikant

Wie Tabelle 14 und Abbildung 10 darstellen, stiegen die mittleren Serumkonzentrationen der Neuronenspezifischen Enolase in der Gruppe I (schlechte Prognose) innerhalb der ersten drei Tage von 20,17ng/ml auf 42,95ng/ml an, ohne wesentliche Abnahme in den folgenden Tagen. Dabei lagen die Maximalwerte an den einzelnen Tagen zwischen 102 ng/ml und 210 ng/ml.

In der Gruppe II (gute Prognose) fand sich kein Anstieg der Konzentrationswerte im Verlauf der 6 Tage. Die mittleren Serumkonzentrationen lagen an allen Beobachtungstagen im Normbereich. Keiner der Patienten mit gutem neurologischen Outcome zeigte im Beobachtungszeitraum Werte über 30 ng/ml.

Trotz der bereits ab dem ersten Tagen ermittelten höheren Konzentrationen in der Gruppe I (schlechte Prognose) zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Gruppe II mit gutem neurologischen Endergebnis frühestens ab dem zweiten Tag, also 48 Stunden nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation.

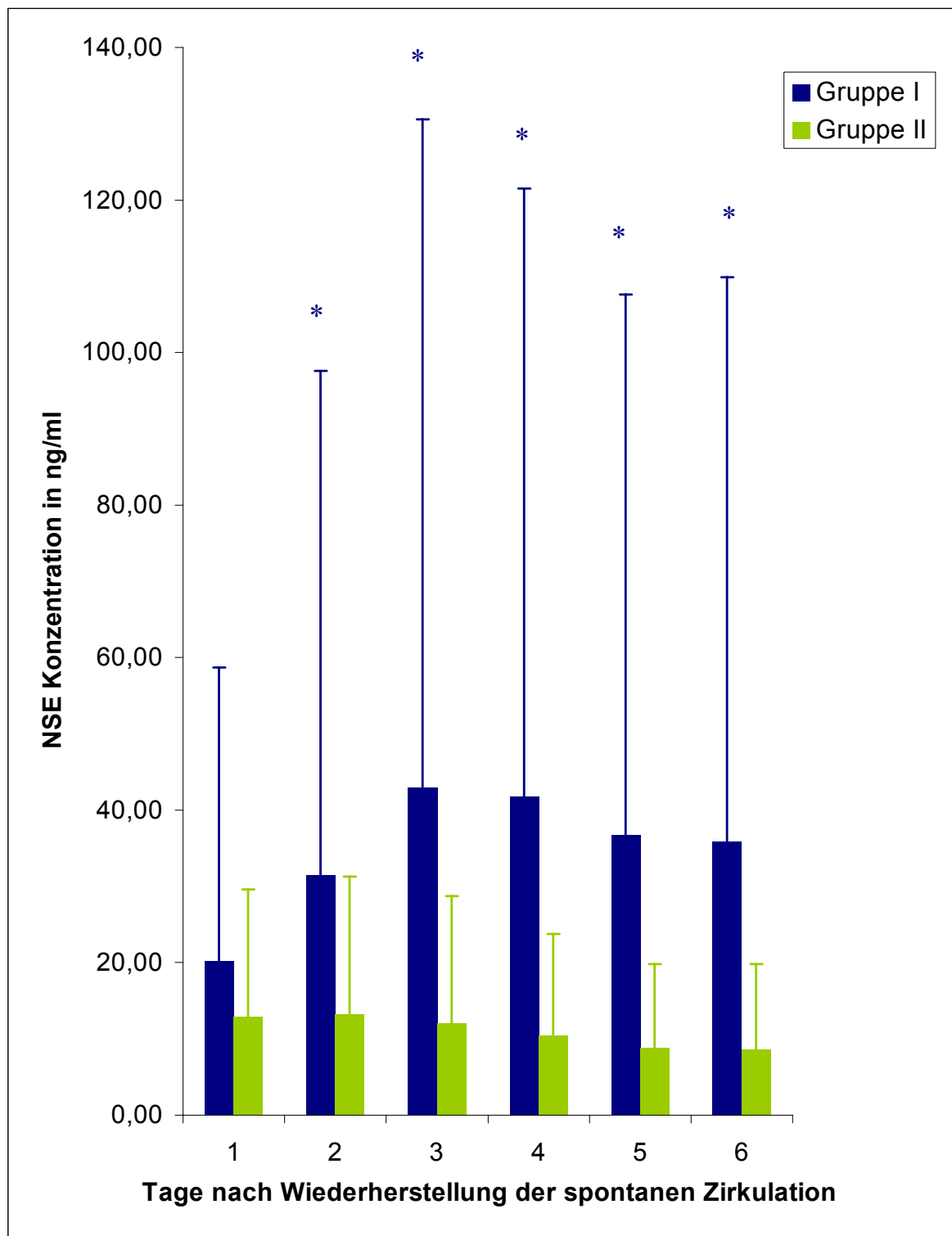


Abbildung 13: Serumkonzentrationen der Neuronenspezifischen Enolase beider **Gruppen I** (schlechte Prognose) und **II** (gute Prognose) mit Standardabweichung im Verlauf der ersten 6 Tage nach akutem HerzKreislaufstillstand und Reanimation,

* statistisch signifikant

Aus der Tabelle 15 ergibt sich, dass bei den jeweils 9 Reanimierten der Gruppe mit schlechtem neurologischen Outcome, die 48 bis 72 Stunden bzw. 4 bis 10 Tage medikamentös sediert wurden je 5 Patienten in diesem Beobachtungszeitraum NSE-Serumkonzentrationen über 31 ng/ml zeigten.

Sedierungszeit	Anzahl der sedierten Patienten der Gruppe I		Anzahl der Patienten mit NSE- Serumkonzentrationen >31 ng/ml	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
bis 48 Stunden	9	23%	5	13%
4 bis 10 Tage	9	23%	5	13%
länger als 10 Tage	3	8%	2	5%

Tabelle 15: Anzahl der sedierten Patienten der Gruppe I zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation und Anzahl der Patienten, deren NSE- Serumkonzentrationswerte über dem angenommenen cut-off- Wert von 31ng/ml lagen

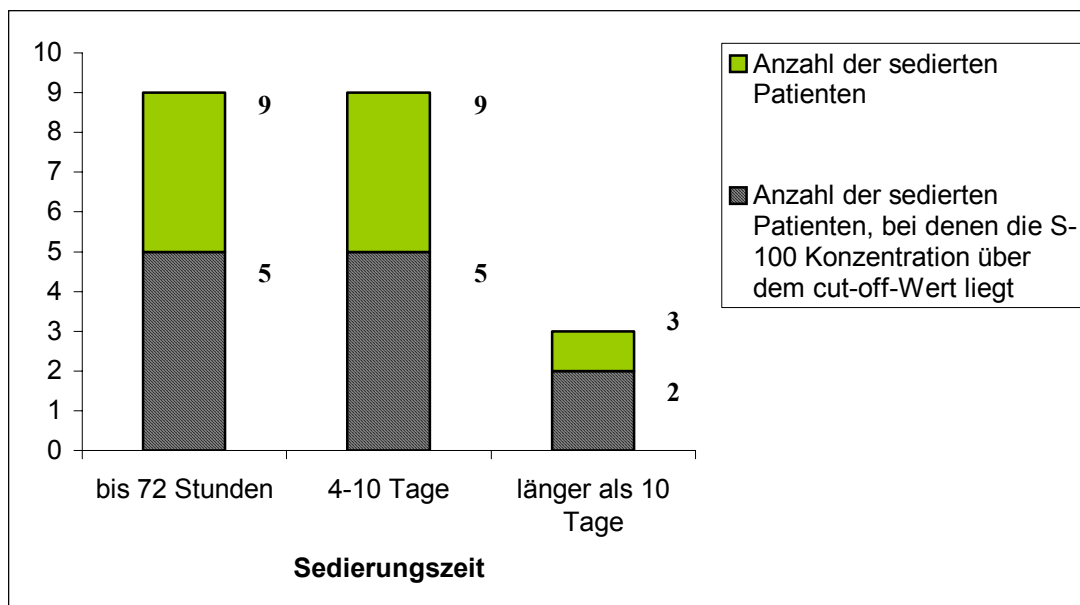


Abbildung 14: graphische Darstellung des Anteils der sedierten Patienten der Gruppe I zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Reanimation und derer, die NSE-Serumkonzentrationen über dem angenommenen cut-off- Wert von 31ng/ml zeigten

6.2.6. Proteinkonzentrationen sedierter und nicht sedierter Patienten

Wie oben bereits erwähnt, wurden die Patienten nach der Reanimation unterschiedlich lange medikamentös sediert. Bezüglich der Frage, ob die Sedierung einen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der untersuchten Proteine NSE und S-100 hat, erfolgte ein Vergleich der Konzentrationen zwischen medikamentös sedierten und nicht sedierten Patienten der Gruppen I und II an den einzelnen 6 Tagen nach der Reanimation.

Weder bei S-100 noch bei NSE ergab sich eine statistisch signifikanter Unterschied.

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt.

Neuronenspezifische Enolase

Tage nach Reanimation		1	2	3	4	5	6
Gruppe I (schlechte Prognose) n=39	Sedierter Patienten	21,41 ±20,61	31,60 ±34,79	35,59 ±34,99	39,51 ±43,29	16,08 ±4,30	21,29 ±7,30
	Nicht sedierter Patienten	16,19 ±6,16	31,37 ±34,42	47,07 ±48,74	43,07 ±34,54	43,56 ±36,94	40,74 ±42,75
	p-Werte	0,840	0,585	0,633	0,649	0,435	0,953
Gruppe II (gute Prognose) n=10	Sedierter Patienten	11,58 ±4,21					
	Nicht sedierter Patienten	13,71 ±3,41	13,22 ±4,82	12,06 ±4,62	10,48 ±2,77	8,87 ±2,09	8,63 ±2,53
	p-Werte	0,762					

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der NSE- Serumkonzentrationen in ng/ml sedierter und nicht sedierter Patienten in den beiden Gruppen I und II im Verlauf über 6 Tage nach Herzkreislaufstillstand und Reanimation; $p < 0,05$ = signifikant

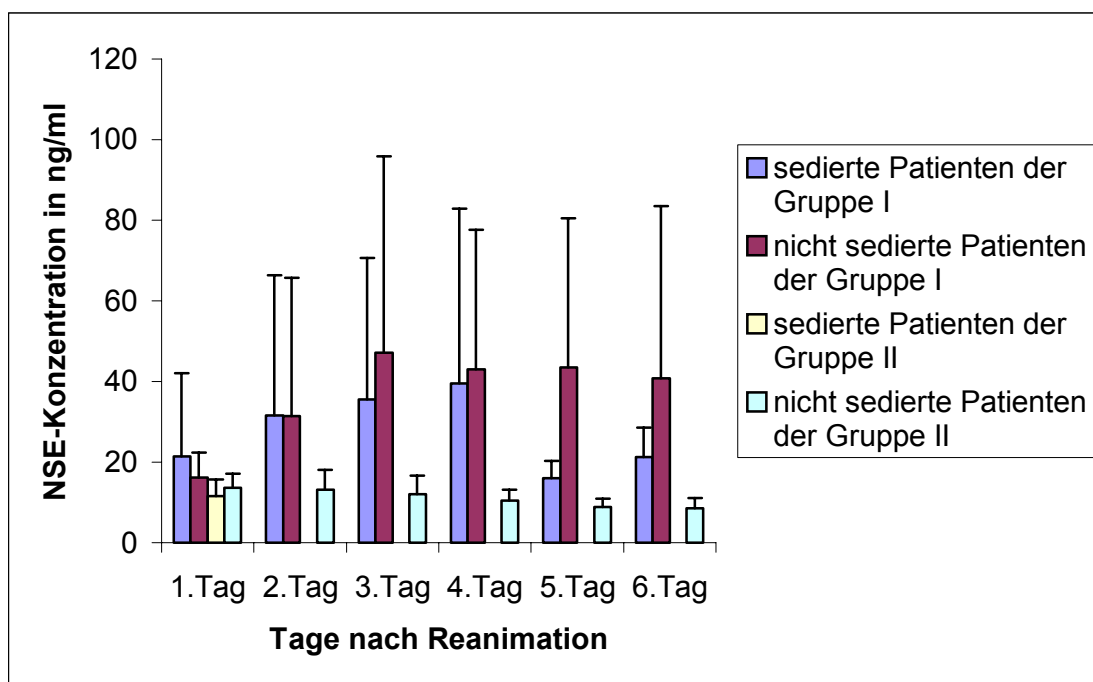


Abbildung 15: graphischer Vergleich der NSE- Serumkonzentrationen der sedierten und nicht sedierten Patienten der Gruppen I und II an den 6 Folgetagen nach kardiopulmonaler Reanimation

Protein S-100

Tage nach Reanimation		1	2	3	4	5	6
Gruppe I (schlechte Prognose) n=39	Sedierte Patienten	1,81 ±3,75	1,08 ±1,27	1,02 ±1,05	1,29 ±1,27	0,58 ±0,35	0,69 ±0,24
	Nicht sedierte Patienten	1,10 ±0,67	2,87 ±5,81	2,56 ±4,88	2,26 ±4,71	1,90 ±4,40	0,93 ±1,25
	p-Werte	0,757	0,876	0,639	0,742	0,474	0,467
Gruppe II (gute Prognose) n=10	Sedierte Patienten	0,23 ±0,05					
	Nicht sedierte Patienten	0,54 ±0,46	0,21 ±0,09	0,14 ±0,04	0,12 ±0,03	0,10 ±0,01	0,10 ±0,01
	p-Werte	0,394					

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der S-100-Serumkonzentrationen in µg/l sedierter und nicht sedierter Patienten in den beiden Gruppen I und II im Verlauf über 6 Tage nach Herzkreislaufstillstand und Reanimation; $p < 0,05$ = signifikant

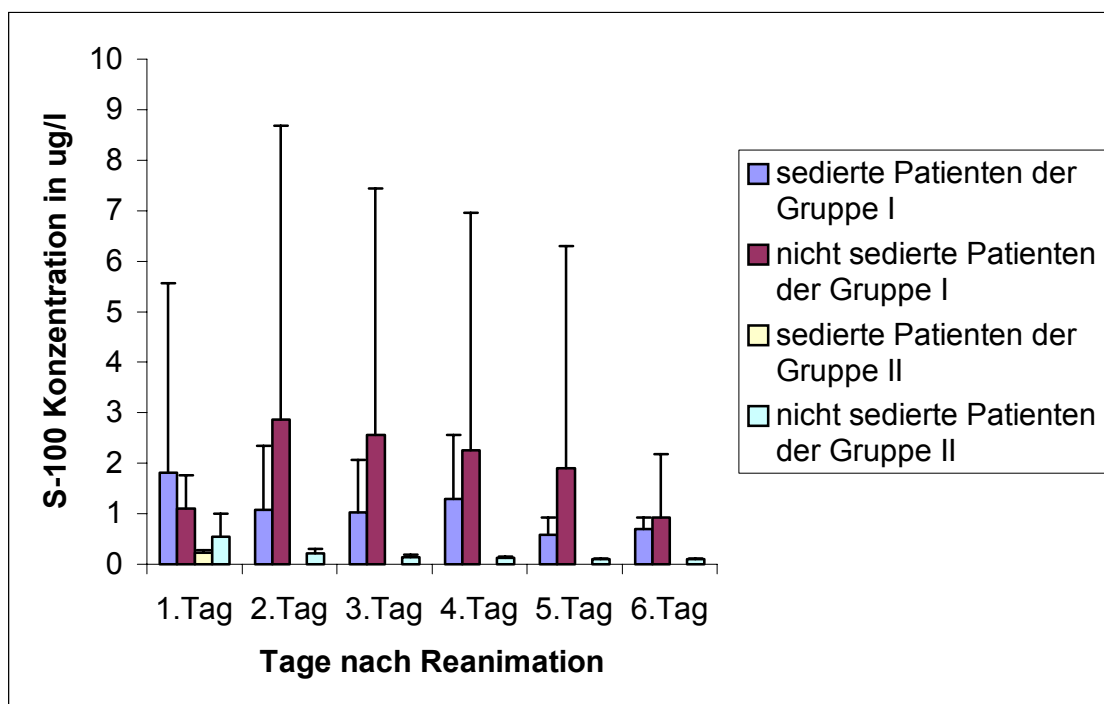


Abbildung 16: graphischer Vergleich der S-100-Serumkonzentrationen der sedierten und nicht sedierten Patienten der Gruppen I und II an den 6 Folgetagen nach kardiopulmonaler Reanimation

7. Diskussion

7.1. anamnestische und klinische Parameter

Nach primär erfolgreicher Reanimation können neben kompletter Wiederherstellung der neurologischen Funktionen persistierende leichte bis schwere neurologische Defizite bis hin zum apallischen Syndrom auftreten. In verschiedenen Studien ist versucht worden, die Schwere der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung und damit die zu erwartende Prognose der Patienten einzuschätzen. Bisher untersuchte klinische, elektrophysiologische und bildgebende Diagnostikverfahren sowie biochemische Parameter, die aus dem Liquor cerebrospinalis und dem Serum bestimmt wurden, konnten die individuelle Prognose nicht mit ausreichender Sicherheit vorhersagen.

Die Suche nach sedierungsunabhängigen und zuverlässigen Parametern, die mit hinreichender Sicherheit eine Aussage über die zu erwartende Prognose primär erfolgreich Reanimierter ermöglichen, ist daher Gegenstand zahlreicher klinischer Studien.

Nach Aufnahme auf die Intensivstation steht für jeden Patienten die Frage, inwieweit mit einer Restitution der zerebralen Funktion zu rechnen ist. Es gilt eine frühe Differenzierung in Patienten mit schlechter und solche mit guter Prognose anzustreben. In unserer Untersuchung haben wir die Patienten deshalb in zwei Gruppen eingeteilt, Gruppe I umfasste alle Patienten, die verstarben oder im Coma vigilie verblieben (Glasgow Outcome Score 1 und 2) und von einer Fortsetzung der Intensivmaßnahmen nicht profitieren würden. Gruppe II enthält Patienten mit guter Prognose, die ohne oder mit neurologischem Defizit unterschiedlicher Ausprägung, aber mindestens mit einem Glasgow Outcome Score von 3 überlebten (Glasgow Outcome Score 3-5).

Bei den von uns untersuchten 49 Patienten, die nach primär erfolgreicher Reanimation auf die Intensivstation aufgenommen wurden, verstarben innerhalb von 28 Tagen 67,0 % (n=33). 6 Patienten (12 %) entwickelten ein apallisches Syndrom, 6 Patienten (12 %) wiesen zum Teil schwere neurologische Funktionsstörungen auf und 4 Patienten

(8%) konnten ohne neurologische Defizite nach Hause entlassen und teils vollständig beruflich rehabilitiert werden.

Folglich betrug die Gesamtüberlebensrate in unserer Untersuchung nach 28 Tagen 32,7 % (n=16) und die Überlebensrate mit akzeptablen bis guten neurologischen Ergebnis 20,4% (n=10). Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit anderen Studien nach primär erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimationen, bei denen die Rate der Überlebenden gegenwärtig mit durchschnittlich 20-40 % angegeben wird (Beuret et al. 1993, Cobbe et al. 1996, David et al. 1995, Denton et al. 1997, Heller et al. 1995, Klöss et al. 1985, Kimman et al. 1994, Longstreth et al. 1983, Peatfield et al. 1997, Reid Graves et al. 1997, Schreiber et al. 1988, Timermann et al. 1989).

Der Vergleich epidemiologischer Daten beider Gruppen erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Bei einem Gesamtdurchschnittsalter von 64,2 Jahren unterschieden sich die Gruppen I und II in diesem Punkt nur gering voneinander (64,6 versus 63,9 Jahre). Demzufolge scheint das Alter kein wesentlicher Parameter des Reanimationslangzeiterfolges zu sein. Dagegen ließ sich bei der Anzahl der Grund- und Nebenerkrankungen eine deutliche Differenz erkennen, so wiesen in der Gruppe I 59 % der Untersuchten mehr als 3 Erkrankungen (wie beispielsweise hypertone und/oder koronare Herzerkrankung, COPD, Diabetes mellitus u.a.) auf, wogegen dies in Gruppe II nur bei 30% der Fall war. Auch Füsgen et al. (1976) und Klöss et al. (1985) wiesen in ihren Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen Komorbidität und Prognose hin. Ebenso vermuteten Juchems et al. (1993), dass das Alter selbst keine Determinante des Outcomes darstelle, sondern die Komorbidität der Schlüsselfaktor bezüglich des weiteren Verlaufs sei. Der Zustand des Körpers, durch Nebenerkrankungen beeinträchtigt, spielt im Erholungsprozess eine entscheidende Rolle und kann die Überlebensrate maßgeblich beeinflussen. Dabei steigt mit Anzahl und Schwere der bestehenden Erkrankung das Risiko eventuell auftretender weiterer Organkomplikationen.

Auch Mullie et al. (1988) fanden, dass die individuelle Prognose primär erfolgreich reanimierter Patienten im weiteren Verlauf zum einen ganz erheblich von der Schwere der zerebralen Störung, als Folge der globalen Hirnischämie während des Kreislaufstillstandes und zum anderen von den Komplikationen der bestehenden Grund- und Nebenerkrankungen abhängt.

Der Vergleich der initialen EKG-Registrierung vor Beginn der Reanimation ergab zwischen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied. So lag in der Gruppe II mit 90% häufiger ein Kammerflimmern vor als in der Gruppe I. In dieser dagegen zeigten die Patienten mit 60% häufiger eine Asystolie. Folglich verstarben 80 % der Patienten, bei denen initial eine Asystolie vorgelegen hatte. Diese Zahlen bestätigen die Untersuchungsergebnisse anderer Studien, und deuten darauf hin, dass das Vorliegen einer Asystolie vor der Reanimation mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist (Denton et al. 1996, Grubb et al. 1995, Klöss et al. 1985, Longstreth et al. 1983, Reid Graves et al. 1997, Timerman et al. 1989). Die Prognose erweist sich somit als ungünstiger, wenn zu Beginn der Reanimation ein bradykard- asystolischer Kreislaufstillstand vorliegt. Es ist bekannt, dass bestehendes Kammerflimmern infolge zunehmender Hypoxiezeit in eine Asystolie übergehen kann (Schreiber et al. 1988) und diese lässt dann als initiale EKG-Diagnose eine verlängerte Dauer des Herzkreislaufstillstandes und damit eine lange Hypoxiezeit erwarten. Diese Hypothese findet auch Bestätigung in der 1994 von Herlitz et al. durchgeführten Studie an 3434 Patienten, bei denen eine verlängerte Hypoxiezeit bei Reanimierten mit Asystolie nachzuweisen war.

Die Hypoxiezeit, also die Zeit vom Stillstand der Zirkulation bis zum Beginn suffizienter Wiederbelebensmaßnahmen, war als prognostischer Parameter auch Gegenstand unserer Untersuchungen .

Wir fanden bei einer durchschnittlichen Dauer der Hypoxiezeit von 11 Minuten aller Patienten einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe I mit 11,6 Minuten und Gruppe II mit 7,7 Minuten ($p < 0,05$). Damit stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit den Publikationen anderer Autoren (Berek et al. 1997, Kimman et al. 1994, Timerman et al. 1989, Schreiber et al. 1988) und zeigen einen Zusammenhang zwischen Hypoxiezeit und Endresultat der Reanimation. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Verkürzung der Hypoxiezeit durch kürzere Einsatzzeiten des Rettungsteams am Ereignisort und durch Zunahme der Schulung von Laien in Maßnahmen der Wiederbelebung. Lund et al. (1976) beschrieben den Einfluss der Laienreanimation als entscheidend für die Verkürzung der Hypoxiezeit, die wiederum entscheidend für das Überleben sei. David et al. (1995) konnten während des Untersuchungszeitraumes

durch Erweiterung des Einsatzteams das Intervall zwischen Notruf und Ankunft des Rettungsteams von 8,5 min auf 7,6 min verkürzen, doch ohne signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate. Er vermutete, dass eine Verbesserung der Prognose nur durch den sofortigen Einsatz von Rettungsmaßnahmen unmittelbar am Ereignisort, beispielsweise durch suffiziente Ersthelfermaßnahmen, erreicht werden könne. In kürzlich veröffentlichten Studien ließ sich mittels Halbierung der Hypoxiezeit durch frühe Laienreanimation die Überlebenszeit nahezu verdoppeln. (Valenzuela et al. 2000, Page et al. 2000, Pell et al. 2001)

In Kenntnis der Tatsache, dass die Länge der initialen Hypoxiezeit die Schwere der hypoxischen Schädigung und der neurologischen Ausfälle bestimmt, sind also Patienten mit längerer Hypoxiezeit primär mit einer schlechteren Prognose einzuschätzen.

Allerdings sind die Angaben zur Hypoxiezeit häufig subjektiv und damit unzuverlässig und im Einzelfall schwer verwertbar. Wie Klöss et al (1985) betonten, ist ein Kreislaufstillstand ohne kontinuierliches Monitoring oft nicht sicher festzustellen. Vor allem bei der Laienbeurteilung kommt es zu Fehleinschätzungen, so dass bei vielen Patienten anfangs noch eine Vita minima vorgelegen haben könnte und der komplette Herzkreislaufstillstand erst später eingetreten ist. Andererseits erleiden viele Patienten den akuten Herzstillstand unbeobachtet, so dass genaue Angaben über die Dauer der Hypoxiezeit fehlen.

So bleibt gerade bei Reanimationen außerhalb des Krankenhauses oft nur die Möglichkeit, die Ruf-Ankunftszeit und die Angaben von Anwesenden vor Ort zu addieren, um Anhaltspunkte für die verstrichene Hypoxiezeit zu erhalten

In Anlehnung an frühere Arbeiten haben wir geprüft, ob die Komadauer, die Beatmungszeit, laborchemischer Parameter sowie neurologische Scoresysteme eine Korrelation zum Outcome reanimierter Patienten zeigen.

Die mittlere Komadauer betrug in der Gruppe I 9,4 Tage und lag damit signifikant über jener der Gruppe II mit 1,5 Tagen. Innerhalb von 48 Stunden erlangten 80% der Patienten der Gruppe II das Bewusstsein wieder. Nur 2 von 49 Reanimierten (4%), die länger als 48 Stunden komatös waren, überlebten mit einem GOS von 3 bzw. 5.

Schreiber et al berichteten in ihrer Studie von 1988, dass Patienten, die ohne Medikamente länger als 24 Stunden komatös blieben, eine Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als 6 % hatten, wogegen 92 % der

Überlebenden innerhalb dieses Zeitraumes wieder ansprechbar waren. Er war der Meinung, dass innerhalb von 24-36 Stunden nach Reanimation anhand der Komadauer eine Abschätzung der Überlebenschancen Reanimierter möglich sei. In unserem Patientengut erlangten in Gruppe I nur 3 % (n=1) in Gruppe II dagegen 30 % (n=3) innerhalb dieses Zeitraumes das Bewusstsein wieder. Allerdings wurden 63% (n=31) aller Patienten in den ersten 24 Stunden medikamentös sediert und entzogen sich somit der eindeutigen klinischen Beurteilbarkeit.

In einer 1995 von Grubb et al. durchgeführten Studie zeigte sich, dass auch länger als 48 Stunden persistierendes Koma nicht zwangsläufig mit einer schlechten Prognose verbunden ist und dass Patienten mit einem Glasgow Coma Score von mittlerer Punktzahl (6-12) 72 Stunden nach Ereignis noch überleben können.

Auch unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, dass länger als 48 Stunden andauendes Koma auf eine schlechte Prognose hinweist, aber durchaus auch mit der Wiedererlangung neurologischer Funktionalität vereinbar ist.

Insgesamt wurden 80 % aller Patienten länger als 48 Stunden maschinell beatmet, wobei 70 % der Gruppe II nach 48 Stunden eine stabile Eigenatmung zeigten. Nur drei Reanimierte (8%), die länger als 48 Stunden mechanisch ventiliert wurden, überlebten mit einem GOS von 3 bzw. 5. In Übereinstimmung mit anderen Publikationen zeigen unsere Ergebnisse, dass der Wiedererlangung der spontanen Eigenatmung innerhalb von 48 Stunden auf eine gute Prognose hinweist.

Im Rahmen der klinischen Einschätzung des Bewusstseinszustand anhand des Glasgow Coma Score (GCS) ergab sich in unseren Untersuchungen bei Patienten mit guter Prognose (Gruppe II) ein GCS- Durchschnittswert von 7,7 Punkten am Tag 1 mit stetigem Anstieg auf 14 Punkten am Tag 6. In der Gruppe I (schlechte Prognose) schwankten die Ergebnisse des GCS um $4,9 \pm 0,9$ Punkte ohne Zunahme im Beobachtungszeitraum. Der Unterschied beider Gruppen ist schon ab Tag 1 statistisch signifikant.

Allerdings bleibt bei diesem klinisch-neurologischen Test die Problematik der eingeschränkten Beurteilbarkeit jener Patienten, die vor allem in den ersten Tagen zur Durchführung verschiedener Intensivmaßnahmen sediert und teilweise auch relaxiert werden müssen, was die Zuverlässigkeit der klinischen Untersuchung mindert und die individuelle Prognoseeinschätzung relativiert (Madl et al. 1994).

So bleibt bezüglich der sedierten Patienten eine Diagnoselücke, die mit täglichen Sedierungspausen zur klinischen-neurologischen Untersuchung geschlossen werden könnte, was sich aber in der klinischen Routine als problematisch erweist.

In unseren Untersuchungen haben wir den GCS aller nichtsedierten Patienten beider Prognosegruppen gegenübergestellt. Auch hier waren die GCS- Punktwerte in der Gruppe I niedriger als in der Gruppe II.

Mittels Einschätzung anhand des Glasgow Coma Scores konnten Mulli et al. 1988 am zweiten Tag nach Herzstillstand Patienten mit über 10 bzw. unter 5 Punkten in 80% richtig prognostizieren, solche mit einem Punktwert zwischen 5 und 9 waren jedoch erst am 6. Tag korrekt einschätzbar. Das unterstreicht einerseits die Bedeutung, andererseits aber auch die Begrenztheit dieses Score-Systems.

Insgesamt stellt sich die Erfassung des Outcomes reanimierter Patienten im Rahmen der rein klinischen Beurteilung als sehr schwierig dar. Neben der falsch negativen Prognose, die bei 5-10 % liegt (Bassetti et al. 1996) ist die Bewertung durch notwendige therapeutische Maßnahmen wie Sedierung, Intubation und mechanische Beatmung limitiert.

Jedoch bestätigen unsere Untersuchungsergebnisse, dass eine längere Hypoxiezeit, Kammerflimmern als primäre Rhythmusstörung, die Wiedererlangung des Bewusstseins und der Spontanatmung binnen 48 Stunden als Parameter für ein gutes Ergebnis nach kardiopulmonaler Reanimation stehen. Während ein GCS- Punktwert von unter 6 am Tag 3 bei nicht sedierten Patienten ein schlechtes neurologisches Outcome wahrscheinlich macht.

7.2. Neuronenspezifische Enolase und Protein S-100

Auf der Suche nach sedierungsunabhängigen Prädiktoren zerebraler Schädigungen sind S-100 und NSE, als zwei vor allem im zentralen Nervengewebe vorkommende Proteine, in verschiedenen klinischen Studien als Indikatoren für dort ablaufende Gewebszerstörung evaluiert worden. Hirngewebsbeschädigung führt unter anderem zur Freigabe dieser zytosolischen Proteine in den Extrazellulärraum. Steigende Konzentrationen dieser Proteine lassen sich im Liquor cerebrospinalis und bei Alteration der Blut-Hirn-Schranke auch im Serum nachweisen. In verschiedenen Untersuchungen an Patienten mit zerebraler Schädigung unterschiedlicher Genese konnte eine Korrelation der Liquor- und Serumkonzentrationen beider Proteine mit dem neurologischen Outcome und mit dem Ausmaß der zerebralen Läsionen gezeigt werden.

Neuere Untersuchungen bei Patienten mit globaler zerebraler Ischämie nach einem akuten Herz-Kreislaufstillstand ergaben deutlich erhöhte Konzentrationen beider Proteine im Liquor cerebrospinalis. In einigen Arbeiten konnte ebenfalls eine Korrelation der Proteinkonzentrationen zum neurologischen Outcome nach erfolgreicher Reanimation nachgewiesen werden. (Kärkelä et al. 1993, Martens et al. 1996, 1998, Roine et al. 1989).

Allerdings gilt die Gewinnung des Liquor cerebrospinalis durch Lumbalpunktion als risikoreicher, invasiver Eingriff, der sich bei Patienten mit Hirnödem und resultierend gesteigertem Hirndruck nach globaler Ischämie verbietet. Ebenso schließen sich serielle Punktionen zur Gewinnung des Konzentrationsverlaufs neuronaler Proteine wie NSE und S-100 in der Routineanwendung aus.

Im Gegensatz zu anderen biochemischen Parametern zeigt sich bei NSE und S-100 nach zerebraler Schädigung durch globale Ischämie auch im Serum ein deutlicher Konzentrationsanstieg. (Johnsson et al. 1995, Martens et al. 1998, Prange et al. 1995).

In unserem Patientengut beobachteten wir bei allen 49 Reanimierten unmittelbar nach der Reanimation erhöhte Serumkonzentrationen beider Proteine NSE und S-100.

In der Patientengruppe mit ungünstiger Prognose (GOS 1 und 2) fanden sich vom 1.-6. Tag nach dem Herz-Kreislaufstillstand deutlich höhere Serumwerte für NSE und S-100 als in der Gruppe mit gutem neurologischen Outcome (GOS 3-5). Dieser

Unterschied war für das Gliaprotein S-100 schon in den ersten 24 Stunden signifikant, für die Neuronenspezifische Enolase nach 48 Stunden.

In der Gruppe I (Patienten mit schlechter Prognose) nahmen die Konzentrationen der Marker NSE und S-100 in den ersten 3 Tagen weiter zu und erreichten am dritten Tag ihr Maximum. Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Missler et al. (1997), die bei Patienten mit fokaler zerebraler Ischämie eine Zunahme von S-100 bis zum Tag 3 und bei NSE bis Tag 2 erfassten. Auch Schaarschmidt et al. (1994) beobachteten bei reanimierten Patienten mit einer GOS von 1 einen Anstieg der NSE innerhalb der ersten drei Tage nach dem Herzkreislaufstillstand.

Bei Halbwertszeiten von 24-48 Stunden von NSE bzw. 2 Stunden von S-100 scheint der weitere Anstieg der Parameter innerhalb der ersten 24-72 Stunden die fortschreitende zerebrale Zellschädigung sowie das Fortbestehen der pathologischen Permeabilität der Blut- Liquor- Schranke im Rahmen der sogenannten „postresuscitation-disease“ wiederzuspiegeln und eine Verschlechterung des neurologischen Status vorauszusagen (Dauberschmidt et al. 1991, Schaarschmidt et al. 1994).

In der Gruppe II mit gutem neurologischen Ergebnis konnte ein solcher Anstieg nicht gefunden werden. Die initial erhöhten Konzentrationen beider Parameter NSE und S-100 nahmen im Beobachtungsverlauf ab. Die S-100 Werte sanken schneller als die NSE- Konzentrationen, was den Halbwertszeiten entsprechen würde.

Daraus resultiert die Notwendigkeit der Bestimmung dieser biochemischen Marker über einen Zeitraum von mehreren Tagen. Dies ermöglicht den Konzentrationspeak der Parameter zu erfassen, um die zerebrale Prognose genauer einschätzen zu können. Einmalige Bestimmungen dieser Parameter zu einem fixen Zeitpunkt verschaffen nicht die Informationen, die serielle Messungen ermöglichen. Auch Woertgen et al. (1997) weisen in ihrer Studie auf die Wichtigkeit des Zeitverlaufs der Konzentrationen der Proteine, vor allem der NSE, hin, um weitere notwendige Informationen über die sekundären Schädigungen zu erhalten.

Bei keinem Patienten der Gruppe II (gute Prognose) fanden wir NSE- Serumwerte über 31ng/ml und die S-100-Serumkonzentrationen lagen ab dem zweiten Tag unter 0,56µg/l, weshalb wir diese Konzentrationen in unseren Untersuchungen als cut-off-

Werte betrachten. Für beide Parameter betrug die Spezifität 100 %, die höchste Sensitivität lag für NSE bei 59 % am Tag 3, für S-100 bei 82 % nach 48 Stunden.

Auch Fogel et al. (1997) beobachteten, dass kein Patient mit einer NSE Serumkonzentrationen über 33ng/ml das Bewusstsein wiedererlangte und Dauberschmidt et al. (1991) und Schaarschmidt et al. (1994) fanden in der Gruppe mit gutem neurologischen Outcome nur NSE- Werte unter 30ng/ml, bei letzterem bereits ab dem ersten Tag nach erfolgreicher Reanimation ohne weitere Zunahme im Beobachtungszeitraum.

Trotz der Übereinstimmungen gibt es gegenwärtig in der Literatur noch keine allgemeingültigen cut-off- Werte; sie variieren je nach Studie und Labor beträchtlich. So gehen Prange et al. (1995) von einem NSE- Wert von 120ng/ml aus, um Patienten mit schlechter Prognose zu identifizieren. Martens et al. (1998) fanden bei einem cut-off von 20ng/ml eine Spezifität von 89% und eine Sensitivität von 51 %. Auch bei S-100 besteht das Problem der variierenden Grenzwerte in den einzelnen Untersuchungen. Während Martens et al. (1998) nach einmaliger Messung 24 Stunden nach Reanimation bei 0,7µg/l eine Spezifität von 96% und eine Sensitivität von 55% fanden, nahmen Böttiger et al. (1997), Rosengren et al. (1997) und Rosen et al. (2001) einen cut-off- Wert von 0,2ng/ml an und bei letzteren lag der positiv prädiktive Wert am 2.Tag bei 100 %. In unserer Untersuchung zeigte sich bei einem Grenzwert von 0,56µg/l für das Astrogliaprotein S-100 ab Tag 2 ebenfalls ein positiv prädiktiver Wert von 100%.

Die große Differenz der cut-off- Level in den einzelnen Studien lässt sich möglicherweise auf die Verwendung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden zurückführen, durch welche die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander erschwert ist. Zur weiteren Evaluierung eines gültigen cut-off- Wertes bedarf es größerer, multizentrisch angelegter Studien.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (Dauberschmidt et al. 1991, Fogel et al. 1997, Rosen et al. 1997) fanden wir bei den Patienten mit schlechter Prognose sowohl bei S-100 als auch bei NSE Serumkonzentrationen unter den von uns angenommenen Grenzwerten: So zeigten 10 % (n=5) der Patienten der Gruppe I (schlechte Prognose) im gesamten Untersuchungszeitraum S-100 Werte unter 0,56µg/l und bei 38 % (n=15) lag der NSE- Wert unter 31ng/ml.

Ein möglicher Grund für die niedrigen Serumwerte bei Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome wäre ein Intaktbleiben der Blut-Hirn-Schranke trotz schweren ischämischen Hirnschadens (Sage et al. 1994), bzw. eine geringere Alteration dieser, so dass aufgrund der unterschiedlichen Molekülgröße und Löslichkeit, nur die Passage von S-100 ermöglicht wäre, wobei es dann zwar zu einem Anstieg von S-100, nicht aber zu einer Zunahme der NSE- Konzentration im Serum kommen würde, wie das in unseren Untersuchungen bei 10 Patienten der Fall war.

Auf der anderen Seite könnten die zerebralen Störungen weniger mit der Menge der destruierten Neuronen, als mit dem Verlust der Integrität der neuronalen Bahnen korrelieren (Fogel et al. 1997), was trotz schwerwiegender neurologischer Funktionsstörungen in einem geringeren Anstieg der Parameter resultieren würde.

Deshalb zeigen Werte unterhalb des cut-off nicht notwendigerweise eine neuronale Remission und ein gutes neurologisches Endergebnis an, was in der niedrigen Sensitivität der Methode zum Ausdruck kommt.

Im Vergleich zur Referenzgruppe zeigten sich in der Gruppe mit gutem neurologischen Outcome am ersten Tag nach Herzkreislaufstillstand über den Normbereich erhöhte S-100 Serumkonzentrationen. Im Gegensatz zur Gruppe I (schlechte Prognose) nahmen die Konzentrationen im weiteren Beobachtungsverlauf ab und erreichten mit der Referenzgruppe vergleichbare Werte. Bereits ab dem zweiten Tag lagen die S-100-Serumkonzentrationen aller Patienten der Gruppe II (gute Prognose) unter dem von uns angenommenen cut-off- Wert von 0,56 µg/ml ohne einen weiteren Anstieg in der Folgezeit. Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit den publizierten Ergebnissen von Rosen et al. (1998, 2001) und Westaby et al. (1996). Letzterer vermutete, dass dieser initiale Anstieg durch vorübergehende diffuse Schädigung zusammen mit erhöhter Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke ohne irreversible zerebrale Schädigung durch neuronale Ischämie und Zelluntergang hervorgerufen werden könnte. Nach Ansicht von Rosen et al. (2001) reflektiere der initiale Peak ein mögliches reversibles frühes Hirnödem in Kombination mit Störung der Integrität der Membranen der Astrogliazellen sowie der Barrierefunktion der Blut-Liquor- Schranke. Auch Böttiger et al. (2001) beobachteten bei erfolgreich reanimierten Patienten mit guter Prognose in der frühen Phase nach der Reanimation initial erhöhte S-100-Serumkonzentrationen. Als weitere Erklärung für diesen

vorrübergehenden Anstieg vermutet er eine geringe Abgabe von S-100 aus anderen Organen außerhalb des Zentralnervensystems.

S-100 und NSE sind in einzelnen Studien simultan aus dem Serum bestimmt worden. Bei Patienten mit Hirninfarkten zeigte sich die Tendenz, dass S-100 im Vergleich zur NSE besser und früher mit dem Ausmaß der zerebralen Schädigung, wie z.B. Infarkt- und Kontusionsvolumen, klinischer Symptomatik und Prognose korrelierte (Fassbender et al. 1997, Martens et al. 1998). Dies könnte mit der Größe des Moleküls erklärt werden, welches bei S-100 mit 21 kDa deutlich kleiner ist, als bei NSE mit 78 kDa und somit die Blut-Hirn-Schranke auch schon bei geringerer Schädigung und in einem stärkeren Maße passieren kann. So zeigten in unserem Patientengut 10 reanimierte Patienten mit schlechter Prognose (Gruppe I) NSE- Werte unter 31,0 ng/l bei über dem Grenzwert von 0,56 µg/ml liegenden S-100-Konzentrationen.

Die geringere Molekülgröße und die bessere Löslichkeit von S-100 (Rosen et al. 2001) kann ebenso eine Erklärung für die verschiedenen Anstiege der beiden Proteine im Serum sein.

Das Astrogliaprotein S-100 steigt im Serum bereits innerhalb der ersten 24 Stunden, NSE erst nach 48 Stunden signifikant an, wogegen im Liquor bereits kurz nach erfolgreicher Reanimation eine deutliche Zunahme beider Substanzen zu beobachten war (Fassbender et al. 1997, Böttiger et al. 1997). Auch bei den Untersuchungen von Martens et al. (1998) fanden sich 24 Stunden nach Reanimation nur signifikant erhöhte S-100-Konzentrationen im Serum, wogegen im Liquor cerebrospinalis, 48 Stunden nach dem Herzkreislaufstillstand gemessen, beide Proteine eine deutliche Konzentrationserhöhung aufwiesen.

In Übereinstimmung mit den o.g. Ergebnissen ergab sich auch in unserer Studie bei dem Astrogliaprotein S-100 schon nach 24 Stunden ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen I und II, wogegen dies bei NSE erst nach 48 Stunden der Fall war.

Im Anschluss an die erfolgreiche Reanimation wurde bei 63 % der Patienten eine Sedierungstherapie zur Gewährleistung intensivtherapeutischer Maßnahmen durchgeführt. In der Gruppe I wurden 21 Patienten (54%) 48 Stunden und länger medikamentös sediert und waren somit, wie oben schon erwähnt, klinisch neurologisch nicht eindeutig beurteilbar. Bei 12 dieser Patienten lag die NSE-

Serumkonzentration über dem von uns angegebenen cut-off- Wert von 31ng/ml und 17 Reanimierte zeigten S-100-Serumkonzentrationen über 0,56 µg/l im Sedierungszeitraum. Somit war es möglich diese Patienten trotz Sedierungstherapie prognostisch richtig einzuschätzen.

Einen Einfluss der medikamentösen Sedierung auf die Konzentrationen der untersuchten Parameter S-100 und NSE lässt sich in unserer Arbeit nicht nachweisen. Der Vergleich der Serumkonzentrationen der Proteine zwischen den sedierten und nicht sedierten Patienten der Gruppen I und II ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede, so dass wir diese biochemischen Marker als sedierungsunabhängig betrachten.

Neben der hypoxischen Hirnschädigung bestimmen auch Komplikationen der bestehenden Grund- und Nebenerkrankungen den weiteren Verlauf, die durch NSE und S-100-Bestimmungen nicht erfasst werden.

In unserem Patientengut verstarben innerhalb von 28 Tagen 23 Patienten laut klinischer Abschlussdiagnose nicht direkt an den Folgen der zerebralen Hypoxie.

Insgesamt zeigten aber 27 (82 %) der 33 Verstorbenen während des stationären Aufenthaltes bei der klinisch neurologischen Untersuchung Zeichen einer durch die Hypoxie hervorgerufenen zerebralen Funktionsstörung, wie z.B. fehlende Antwort auf Schmerzreize, Verlust der Hirnstammreflexe, komatöser Bewusstseinszustand.

Ob die Todesursache eine Komplikation der Grunderkrankungen oder eine Folge der hypoxischen Hirnschädigung war, ist ohne Autopsie und neuropathologische Untersuchungen nicht zu unterscheiden, zumal trotz Vorliegen einer zerebralen Funktionsstörung auch weitere Ursachen Todeszeitpunkt bestimmend gewesen sein können (Rosen et al. 1998). In unserem Patientengut ergaben die nur bei einem der Verstorbenen im Rahmen der Obduktion durchgeführten neuropathologischen Untersuchungen hypoxische Veränderungen im ZNS. Bei diesem Patienten lagen die Konzentrationen beider Serumproteine über den angenommenen Grenzwerten.

3 Patienten der Gruppe I, bei denen beide Serumproteine unter den angenommenen Grenzwerten lagen und die im Beobachtungszeitraum das Bewusstsein wiedererlangt hatten und teils auf Normalstationen verlegt werden konnten, verstarben an einem katecholaminrefraktären Herz-Kreislaufversagen, wobei die bei zwei Patienten durchgeführte Autopsie einen akuten Myokardinfarkt als unmittelbare Todesursache ergab.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung demonstrieren, dass mit Hilfe beider Proteine Patienten mit irreversibler Hirnschädigung und schlechter zerebraler Prognose bereits in der frühen Krankheitsphase, 48-72 Stunden nach Reanimation, mit hoher Sicherheit erkannt werden können, wobei die Sensitivität beim Gebrauch von S-100 größer ist, als bei der NSE.

Die Vorhersage einer günstigen Prognose allein mit den untersuchten Proteinen ist derzeit nicht möglich. Konzentrationen unter den Grenzwerten schließen ein schlechtes neurologisches Outcome, also Tod oder Entwicklung eines apallischen Syndroms, nicht sicher aus. Dies spiegelt sich in der niedrigen Sensitivität wieder, die auch von anderen Autoren bestätigt wird (Martens et al. 1998).

Wie unser Patientengut zeigte, bestehen bei einem Großteil der Reanimierten mit schlechter Prognose mehrere, vor allem kardiale Erkrankungen bis zur Multimorbidität, so dass die Prognose in hohem Maße auch von daher auftretenden Komplikationen bestimmt wird. Da ein großer Prozentsatz der Patienten ursächlich wegen einer akuten kardialen Funktionsstörung reanimiert werden mussten, bleibt die weitere Herzfunktion das Hauptproblem dieser Patienten und diese wird durch S-100 und NSE nicht erfasst. (Berek et al., 1997).

NSE und S-100 stellen unabhängige Parameter zur Vorhersage eines ungünstigen zerebralen Outcomes nach primär erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation bei Patienten mit Herzstillstand dar und haben als biochemische Marker der Hirnschädigung einen Vorteil gegenüber klinischen Untersuchungen in der Objektivität. Reanimierte mit schlechter Prognose -Tod oder Überleben im apallischen Syndrom- haben initial und im weiteren Verlauf signifikant höhere S-100 und NSE Serumkonzentrationen als Patienten mit gutem neurologischen Endergebnis.

Bei gleich hoher Spezifität besteht der Vorzug des Gliaproteins S-100 im Vergleich zum neuronalen Enzym NSE in der bereits am ersten Tag höheren Sensitivität bei einem cut-off- Wert von 0,56 µg/l. Weiterhin wird die Bestimmung nicht durch Hämolyse und bei Verwendung von Plasma durch Thrombozytenkontamination beeinflusst, es bleibt auch über längere Zeit ohne Zentrifugieren und Gefrieren stabil (Raabe et al. 1998), so dass Bearbeitungs- und Lagerungsfehler nicht in falsch hohen

Werten resultieren. Bei Patienten mit Erkrankungen, die zu unspezifischer Erhöhung eines der Proteine führen, sollte die Bestimmung des anderen erfolgen.

Die Entscheidung über eine Fortführung der aktiven Intensivtherapie ist durch die Unsicherheit über die individuelle Prognose von Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation sehr erschwert und stellt wegen der sich daraus ergebenden ethischen und ökonomischen Problematik einen in der Intensivtherapie bisher ungelösten Konflikt dar.

Unsere Untersuchungsergebnisse über den prognostischen Aussagewert von S-100 und NSE bei reanimierten Überlebenden können dem Kliniker bei der Planung des weiteren Therapiemanagements reanimierter Patienten nach Aufnahme auf die Intensivstation helfen und ebenso eine brauchbare Basis für die Beratung der Angehörigen über die Prognose der Betroffenen darstellen.

Liegen die Serumspiegel am zweiten Tag über einem cut-off von 0,56 µg/l für das Astroglaprotein S-100 und 31,0 ng/ml für die NSE verstarben alle Patienten oder verblieben im apallischen Syndrom.

Die Konzentrationsverläufe beider Proteine reflektieren die ablaufenden Störungen nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation im ZNS und verschaffen dadurch zusätzlich wichtige Informationen über das Ausmaß der hypoxischen Hirnschädigung nach kardiopulmonaler Reanimation.

Jedoch muss kritisch angemerkt werden, dass die hier untersuchte Patientengruppe zu klein ist für die Festlegung allgemeingültiger cut-off- Werte. Es ist davon auszugehen, dass die von uns ermittelten cut-off- Werte in größeren Feldstudien eher nach oben korrigiert werden müssen.

Eine kombinierte Erfassung und Beurteilung mehrerer Parameter, wie ursächliche Rhythmusstörung, Komorbidität, Hypoxiezeit, Dauer der Bewusstlosigkeit mit den Serumkonzentrationen der Proteine S-100 und NSE eventuell ergänzt durch die kranielle CT und die Somatosensorisch evozierten Potentiale kann die individuelle Prognose reanimierter Patienten möglicherweise mit höherer Sicherheit vorhersagen und wäre aus unserer Sicht zu empfehlen.

8. Schlussfolgerung

Trotz der von uns gefundenen Unterschiede bei der Hypoxiezeit, der zum Herzstillstand führenden Rhythmusstörung, der Komadauer sowie der Scorepunkte im Glasgow Coma Score ist die Aussage dieser untersuchten Parameter bezüglich der individuellen Prognose begrenzt, wobei die Aussagekraft letztgenannter Parameter zudem durch die im Rahmen der Intensivversorgung häufig durchgeführten Sedierungs- und Analgesie- Maßnahmen eingeschränkt ist und die Hypoxiezeit nur vage geschätzt werden kann.

Allein die Persistenz der Serumkonzentrationen der Neuroproteine oberhalb eines cut-off- Wertes von 0,56 µg/l für S-100 und 31,0 ng/ml für NSE zeigen nach 48-72 Stunden eine schlechte Prognose zuverlässig an.

In Kenntnis der Halbwertszeiten für S-100 und NSE reflektieren die steigenden und konstant erhöhten Serumkonzentrationen eine kontinuierliche Abgabe der Proteine aus geschädigtem Gewebe. Der Konzentrationsverlauf in den ersten sechs Tagen nach Reanimation vermittelt somit zusätzliche Informationen über die fortschreitende zerebrale Zellschädigung im Rahmen des sogenannten Postreanimations-Syndroms.

Die Vorhersage einer schlechten Prognose ist mit Hilfe der untersuchten Proteine S-100 und NSE bereits 48-72 Stunden nach primär erfolgreicher Reanimation möglich. Die Aussagekraft der Parameter bezüglich einer günstigen Prognose ist gegenwärtig nicht befriedigend. Weiterhin sind die Grenzwerte der Proteinkonzentrationen bisher noch umstritten, so dass es zur Evaluierung derselben multizentrischer Studien bedarf.

Auch wenn die Aussagekraft einzelner Parameter nicht überbewertet werden sollte, stellt die Bestimmung beider Serumproteine eine weitere Möglichkeit zur Erfassung der zerebralen Restitution und somit der Prognose nach primär erfolgreicher Reanimation dar und erweitert damit den Bestand der verschiedenen diagnostischen Verfahren.

Das Astrogliaprotein S-100 und die Neuronenspezifische-Enolase sind frühe und sensitive Parameter der Hirngewebschädigung und der Alteration der Blut-Hirn-Schranke und somit der Prognose nach primär erfolgreicher Reanimation.

Die Höhe der Serumkonzentrationen von S-100 und NSE in den ersten 48-72 Stunden sowie deren Verlauf in den folgenden Tagen nach Herzkreislaufstillstand kann den

Kliniker in der Therapieplanung sowie im Umgang mit dem Patienten und dessen Angehörigen unterstützen. Deshalb sollte auf jeder Intensivstation, auf der Patienten nach Reanimation behandelt werden, die Bestimmung eines der beiden Neuroproteine über einen Zeitraum von 5-6 Tagen in die Klinikroutine aufgenommen werden.

Zur Vorhersage der individuellen Prognose wäre eine kombinierte Erfassung und Beurteilung verschiedener Parameter wie epidemiologische - und klinische Verlaufsdaten sowie elektrophysiologische Diagnostiken (SEP) mit den Serumkonzentrationen der untersuchten Neuroproteinen zu empfehlen.

Literaturverzeichnis

- Aberg T, Ronquist G, Tyden H, et al: Release of adenylate kinase into cerebrospinal fluid during open-heart surgery and its relation to postoperative intellectual function. LANCET 1982; 2:1139-1142
- Abraha H.D., et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. ANN. CLIN. BIOCHEM 1997; 34: 366-370
- Ahmed I Use of somatosensory evoked potentials of outcome from coma CLIN ELECTROENCEPHALOGR 1988; 19: 78-86
- Aichner F Early determination of neurological outcome after prehospital cardiopulmonary resuscitation. STROKE 1995; 26: 543-549
- Arbelaez A, Castillo M, Mukherji S Diffusion-Weighted MR Imaging of Global Cerebral Anoxia AM J NEURORADIOL 1999; 20: 999-1007
- Astrup J et al Thresholds in cerebral ischemia: The ischemic penumbra STROKE 1981; 12: 723-725
- Baenkler H.-W., Innere Medizin, Hippokrates Verlag Stuttgart, S. 212
- Barone F C, Clark R K, Price J, White RF, Feuerstein G Z, Storer L S, Ohlstein E H Neuron-specific enolase increase in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. BRAIN RES 1993; 623: 77-82
- Bassetti C, Scollo Lavizzari G, Prognostic value of EEG in post anoxic coma after cardiac arrest EUR NEUROL 1987; 26: 161-170
- Beltinger A, Riffel B, Stöhr M Prognostischer Stellenwert des EEG im Vergleich zu evozierten Potentialen bei schwerer hypoxischer Hirnschädigung. Z EEG EMG 1992; 23: 75-81
- Berek K, Jeschow M et al The Prognostication of Cerebral Hypoxia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Adults EUR NEUROL 1997; 37: 135-145
- Berek K, Lechleitner P, Luef G, Felber , Saltuari L, Schinnerl A, Traweger C, Dienstl Beuret P, Feihl F, Vogt P, Perret A, Romand J-A, Perret C Cardiac arrest: prognostic factors and outcome at one year. RESUSCITATION 1993; 25: 171-179
- Böttiger B W, et al. Astrocyte Protein S-100 as a Marker for hypoxic brain damage after cardiac arrest in humans. Presented at American Society of Anaesthesiology San Diego, USA (1997), Abstract
- Böttiger B W, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, Motsch J, Martin E, Astroglial Protein S-100 Is an Early and Sensitive Marker of Hypoxic Brain Damage and Outcome After Cardiac Arrest in Humans. CIRCULATION 2001; 103: 2694-98

-
- Brunko E, Zegers de Beyl D Prognostic value of early cortical somatosensory evoked potentials after resuscitation from cardiac arrest. *ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL* 1987; 66: 15-24
- Büttner T, Weyers S, Posters T, Sprengelmeyer R, Kuhn W S-100 Protein: Serum Marker of Focal Brain Damage After Ischemic Territorial MCA Infarction *STROKE* 1997; 28(10): 1961-65
- Cobbe S M, Dalziel K, Ford I, Marsden A K Survival of 1476 patients initially resuscitated from out of hospital cardiac arrest *BRITISH MED J* 1996; 312: 1633-37
- Dauberschmidt R, Zinsmeyer J, Mrochen H et al Changes of neuron-specific enolase concentration in plasma after cardiac arrest and resuscitation *MOL CHEM NEUROPATHOL* 1991; 14: 237-245
- David A, Jakob M, Ekkernkamp A, et al Prehospital resuscitation – outcome in an urban area *EUROP J OF EMERG MED* 1995; 2: 6-13
- Denton R, Thomas A N Cardiopulmonary resuscitation: a retrospective review *ANAESTHESIA* 1997; 52: 324-327
- Donato R Perspectives in S-100 protein biology *CELL CALCIUM* 1991; 12: 713-726
- Edgren E, Hedstrand U, Nordin M, Rydin E, Ronquist G Prediction of outcome after cardiac arrest. *CRIT CARE MED* 1987; 15: 820-825
- Fagnart OC, Sindic CJM, Laterre C Particle counting immunoassay of S-100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *CLIN CHEM* 1988; 34: 1387-91
- Fano G, Biocca S, Fulle S, Mariggio M A, Belia S, Calissano P The S-100: a protein family in search of a function *PROGR NEUROBIOL* 1995; 46: 71-82
- Fano G, Mariggio M A, Angelella P, Nocoletti I, Antonica A, Fulle S, Calissano P The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC12 cells. *NEUROSCIENCE* 1993; 53(4): 919-925
- Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F et al Leakage of brain originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J NEUROLOGICAL SCIENCES* 1997; 148: 101-105
- Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B Buggle F, Mathias D, Hacke W Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest *CRIT CARE MED* 1997; 25(7): 1133-38
- Franis A, Rivett AJ, Roth JA Activity of neuron-specific enolase in normal and lesioned rat brain. *BRAIN RES* 1983; 263: 89-95
- Fuijoka M, Taoka T, Hiramatsu K.-I, Sakaguchi S, Sakaki T Delayed Ischemic Hyperintensity on T1-Weighted MRI in the Caudoputamen and Cerebral Cortex of Humans After Spectacular Shrinking Deficit. *STROKE* 1999; 30: 1038-42

-
- Füsgen J, Summa J-D Reanimation im Alter. *INN MED* 1976; 3: 95-101
- Ganes T, Londar T EEG and evoked potentials in comatose patients with severe brain damage *ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL* 1988 ; 69: 6-13
- Gangji G, Peters G, Frazier E Somatosensory and brain stem auditory evoked potential studies in nontraumatic coma. *CLIN ELECTROENCEPHALOGR* 1988; 19: 55-67
- Griffin W.S., et al. Senescence accelerated overexpression of S-100beta in brain of SAMP6 mice. *NEUROBIOL AGING* 19(1), 71-76 (1998)
- Grill M, Kunz WS, Huth C, WalleschCW, Herrmann M Specificity of NSE and S-100B and release patterns in patients undergoing heart surgery *PHARMACOPSYCHIAT.* 1998; 31, Abstract Nr. 42
- Grönqvist YKJ, Seldon TH, Faulconer A Jr Cerebral anoxia during anesthesia: Prognostic significance of electroencephalographic changes *ANN CHIR GYNAECOL FENN* 1952; 41: 149-159
- Grubb N R, Elton R A, Fox K A A In-hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest *LANCET* 1995; 346: 417-21
- Guerit JM, de Tourtchaninoff M, Soveges L, Mahieu P The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *NEUROPHYSIOL CLIN* 1993; 23: 209-226
- Heller R F, Streele P L, Fisher J D, Alexander H M, Dobson A J Success of cardiopulmonary resuscitation after heart attack in hospital and outside hospital *BRITISH MED J* 1995; 311: 1332-36
- Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, Axelsson A, Bang A, Holmberg S Predictors of early and late survival after out-of-hospital cardiac arrest in which asystole was the first recorded arrhythmia on scene. *RESUSCITATION* 1994; 28: 27-36
- Herrmann M, Huth C, Steu AD, Ansorge I, Kunz WS, WalleschCW The neurobehavioral outcome of open heart surgery is associated with postoperative blood levels of protein S-100B *PHARMACOPSYCHIAT.* 1998; 31, Abstract Nr. 41
- Hockaday JM, Potts F, Bonazzi A, Schwab RS Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL* 1965 ; 18: 575-586
- Horn M, Seger F, Schlote W Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *STROKE* 1995; 26: 290-97
- Hu J, Van Eldik L J S100 β induces apoptotic cell death in cultured astrocytes via a nitric oxide-dependent pathway. *BIOCHI ET BIOPHYS ACTA* 1996; 1313: 239-245
- Hu J., et al. S-100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes *J NEUROCHEM* 1997; 69(6): 2294-2301

-
- Ingebrigtsen T, Romner B serial S-100 protein serum measurements related to early magnet resonance imaging after minor head injury J NEUROSURG 1996; 85: 945-48
- Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value. J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY 1995; 59: 103-104
- Jennet B, Bond M; Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet I; 1975: 480-84
- Johnssohn P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E Cerebral Complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. J CARDIOTHOR VASC ANAEST 1995; 9(6), 694-699
- Johnsson P Markers of Cerebral Ischemia After Cardiac Surgery J CARDIOTHOR VASC ANAEST 1996; 10: 120-126
- Juchems R, Wahlig G, Frese W Influence of age on the survival rate of out-of-hospital and in-hospital resuscitation. RESUSCITATION 1993; 26: 23-29
- Kärkelä J, Bock E, Kaukinen S et al CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron specific enolase (NSE), and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. L NEUROL SCIENCES 1993; 116: 100-109
- Kärkelä J, Pasanen M, Kukinen S Evaluation of hypoxic brain injury with spinal fluid enzymes, lactate and pyruvate. CRITICAL CARE MED 1992; 20: 378-386
- Kimman G P, Ivens E M A, Hartman J A M, et al Long-term survival after successful out-of-hospital resuscitation RESUSCITATION 1994; 28: 227-232
- Klöss Th, Roewer N, Wischhausen F Prognose der präklinischen kardiopulmonalen Reanimation ANÄSTH. INTENSIVTHER. NOTFALLMED. 1985; 20: 237-243
- Longstreth W T, et al Neurologic Recovery After Out-of-hospital Cardiac Arrest ANN OF INTERNAL MED 1983; 98: 588-592
- Lund J, Skulberg A, Cardiopulmonary resuscitation by lay people. LANCET 1976; 2: 702-704
- Lundar T, Stokke O Total Creatin activity in cerebrospinal fluid as an indicator of brain damage during open heart surgery. SCAND J THOR CARDIOVASC SURG 1983; 17: 157-161,
- Madl C Zerebrale Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden INTENSIVMED 1994; 31: 21-25
- Madl C, Grimm G, Kramer L, Yeganehfär W, Sterz F, Schneider B, Kranz A, Schneeweiss B, Lenz K Early prediction of individual outcome after cardiopulmonary resuscitation. LANCET 1993; 341: 855-858

-
- Madl C, Hasibeder W, Lechleitner P, Lech K, Lindner KH, Oder W, Prause G, Rumpl E, Schmutzhard E, Sterz F, Empfehlungen zur Prognosebeurteilung bei cerebraler Hypoxie nach kardiopulmonaler Reanimation. INTENSIVMED 2002; 39: 117-124
- Marangos P J, Schmechel D E, Neuron-specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. ANN REV NEUROSCI 1987; 10: 269-295
- Martens P Serum Neuron-spezifische Enolase as a Prognostic Marker for Irreversible Brain Damage in Comatose Cardiac Arrest Survivors ACAD EMERG MED 1996; 3: 126-131
- Martens P, Raabe A, Johnsson P Serum S100 and Neuron Specific Enolase for Prediction of Regaining Consciousness after Global Cerebral Ischaemia STROKE 1998; 29(11): 2363-2366
- Massey TH, Goe MR, Transient creatine kinase-BB activity in serum or plasma after cardiac or respiratory arrest. CLIN CHEM 1984, 30: 50-55
- McKeating E G, Andrews P J D, Mascia L Relationship of neuron specific enolase and S-100 protein concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. ACTA NEUROCHIR 1998; 71: 117-119
- Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M S-100 Protein and Neuron-Spezifische Enolase Concentrations in Blood as Indicators of Infarction Volume and Prognosis in Acute Ischemic Stroke STROKE 1997; 28: 1956-1960
- Moore B W A soluble protein characteristic of the nervous system. BIOCHEM BIOPHYS RES COMMUN 1965; 19: 739-44
- Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I Acute brain swelling after out of hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. CRIT CARE MED 1993; 21: 104-110
- Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: Pathogenesis and outcome. CRIT CARE MED 1993; 21: 104-10
- Mullie A, Verstringe P, Buyleart W et al Predictive Value of Glasgow-Coma-Score for awakening after out-of-hospital cardiac arrest. LANCET 1988; 1: 137-140
N ENG J MED 2000; 343: 1206-09
- Nordby KH, Urdal P, The diagnostic value of measuring creatine kinase BB activity in cerebrospinal fluid following acute head injury. ACTA NEUROCHIR 1982, 65: 93-101
- Page RL, Use of automated external defibrillators by a U.S. airline. N ENG J MED 2000; 343: 1210-16
- Pahlman S, Esscher T, Bergvall P, Odelstad L, Purification and characterization of human neuron-specific enolase radioimmunoassay development. TUMOUR BIOL. 1984; 5(2): 127-39

-
- Peatfield R C, Taylor D, Sillet R W, McNicol M W Survival after cardiac arrest in hospital LANCET 1997; June 11: 1223-1225
- Pell JP, Effect of reducing ambulance response times on deaths from out of hospital cardiac arrest: cohort study BMJ 2001; 322:1385-88
- Persson L, Hardemark H G, Gustafsson J, Rundström G et al S-100 protein and neuron-specific-enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous tissue. STROKE 1987; 18: 911-18
- Pfeifer R, Reinecker B, Wiederhold C, Börner A, Liepert H, Brandstät B, Thiele R, Figulla HR Individuelle Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation-ist eine frühe Vorhersage möglich? INTENSIVMED 2001; 38: 15-25
- Prange HW, Aue G, Frauendorf H, Reiber H Die neuronenspezifische Enolase als Prognosemarker bei zerebraler Hypoxie. INTENSIVMED 1995; 32: 17-22
- Prior PF EEG Monitoring and evoked potentials in brain ischemia BR J ANAESTH 1985; 57: 63-81
- Raabe A, et al. Correlation of Computer Tomography Findings and Serum Brain Damage Markers Following Severe Head Injury ACTA NEUROCHIR 1998; 140: 787-792
- Rami A, Krieglstein J. Inhibition of proteolysis prevents neuronal damage caused by cytotoxic hypoxia or ischemia aus J.Krieglstein H, Oberpichler Schwenk Pharmakologie of Cerebral Ischemia 1992, Seite 301-307
- Reid Graves J, Herlitz J, Bang A et al Survivors of out of hospital cardiac arrest: Their prognosis, longevity and functional status RESUSCITATION 1997; 35: 117-121
- Roine RR, Somer H, Kaste M, Viinikka L CSF analyses of neuron-specific enolase and creatinine kinase BB isoenzyme predicts the neurological outcome of cardiac arrest. ARCH NEUROL SCAND 1988; 77(116): 130
- Roine RR, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL Neurological Outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. ARCH NEUROL 1989; 46: 753-756
- Rosen H, Stibrant Sunnerhagen K, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L, Serum levels of the brain derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. RESUSCITATION 2001; 49: 183-191
- Rosen H., et al. Increased Serum Levels of the S-100 Protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. STROKE 1998; 29: 473-477
- Rosengren L., et al. Brain damage caused by cardiac arrest induces increased serum levels of the brain specific Protein S-100 Presented at European Society of Cardiology Stockholm, Sweden (1997)

-
- Rossi RF, Ekroth R, et al Detection of cerebral injury after total circulatory arrest and profound hypothermia by estimation of specific creatine kinase isoenzyme levels using monoclonal antibody techniques. *AM J CARDIOL* 58: 1236-1241, 1986
- Rothoerl R D, Woertgen C, Holzschuh M, Merz C, Brawanski A S-100 Serum Levels after Minor and Major Head Injury *J TRAUMA* 1998; 45(4): 765-67
- Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM Prediction outcome in hypoxic-ischemic coma. A prospective clinical and elektrophysiologic study. *ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL* 1991; 79: 101-107
- Royds JA, Parsons MA, Taylor CB, Timberley WR Enolase isoenzym distribution in the human brain and its tumors *J PATHOL* 1982 May; 137(1): 37-49
- Sage M, Wilson A, the blood-brain-barrier: An important concept in neuroimaging. *AJNR* 1994; 15: 601-622
- Sandroni C, Barelli A, Piazza O, Proietti R, Mastroia D, Boninsegna R What is the best to predict outcome after prolonged cardiac arrest. *EUR J EMERGENCY MED* 1995; 2: 33-37
- Schaarschmidt H, Prange H W, Reiber H Neuron-Specific Enolase Concentrations in Blood as a Prognostic Parameter in Cerebrovascular Diseases. *STROKE* 1994; 25: 558-565
- Schäfer B W, Heizmann C W The S-100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *REVIEWS* 1996; 21: 134-140)
- Schmailzl Kurt J.G, Harrison-Innere Medizin, 13. Auflage, 1996, S. 375
- Schmitz B, Hoehn-Berlage M, Kersken C, Böttiger B W, Hossmann K-A Recovery of the Rodent Brain After Cardiac Arrest: A Funktional MRI Study. *MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE* 1998; 39: 783-88
- Schreiber P, Groger K, Wagner J Zur Prognose von Patienten mit kardiopulmonaler Reanimation *INTENSIVMED* 1988; 25: 160-167
- Sellman M, Ivert T, Ronquist G, et al Cerebral nervous system damage during cardiac surgery assessed by 3 different biochemical markers in cerebrospinal fluid. *SCAND J THORAC CARDIOVASC SURG* 1992; 26: 39-45
- Siesjö B K, Katsura K et al The multiple causes of ischemic brain damage: a speculative synthesis aus J.Kriegelstein H, Oberpichler Schwenk *Pharmakologie of Cerebral Ischemia* 1992, Seite 511-524
- Sindic C J M, Chalon M P, Cambiaso C L, Laterre E C, Masson P L Assessment of damage to the central nervous system by determination of S-100 protein in the cerebrospinal fluid *J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY* 1982; 45: 1130-35)

-
- Skogseid L M, Nordby H K, Urdal P, Paus E, Lilleaas F Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. ACTA NEUROCHI 1992; 115: 106-111
- Somer H et al Brain creatine kinase in blood after acute brain injury. J NEUROL NEUROSURG, PSYCHIAT 1975, 38: 572-576
- Sonnet ML, Perrot D, Floret D, Bouffard Y, Godard J, Garde P, Motin J Early somatosensory (SEP) and auditory (AEP) evoked potentials in anoxic coma: prognostic value. NEUROPHYSIOL CLIN 1993; 23: 227-236
- Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF Experimental brain ischemia: Neuron specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index for neuronal damage. J NEUROCHEM 1984b; 43: 19-24
- Steinberg R, Scarna H, Keller A, Pujol JF Release of Neuron specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid following experimental lesions of the rat brain. NEUROCHEM INT 1983; 5: 145-151
- Steinberg R, Scarna H, Pujol JF Neuron specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid: A possible indicator of neuronal damage in kainic acid lesions. NEUROSCI LETTER 1984a; 45: 147-150
- Timerman A, Piegas L S, et al Results of cardiopulmonary resuscitation in a cardiology hospital RESUSCITATION 1989; 18: 75-84
- Urdal P, Stromme JH, Creatine Kinase BB in cerebrospinal fluid and blood . Methodology and possible clinical application. SCAND J CLIN LAB INVEST 1985, 45: 481-487
- Usui A, Kato K, Murase M et al Neuronal tissue-related proteins (NSE, G α , 28-kDa calbindin-D, S-100b und CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. J NEUROLOGICAL SCIENCE 1994;132: 134-39
- Vaagenes P: Effects of therapeutic hypothermia on activity of some enzymes in cerebrospinal fluid of patients with anoxic-ischemic brain injury. CLIN CHEM 32: 1336-1340, 1986
- Valenuela TD, Outcome of rapid defibrillation by security officers after arrest in casinos. N ENG J MED 2000; 343: 1206-09
- Wall S, Brandt-Zawadzki M, Jeffrey R, Barnes B High Frequency CT Findings within 24 Hours after Cerebral Infarction. AM J RADIOLOGY 1982; 138: 307-11
- Waterloo K, Ingebrigtsen T, Romner B Neuropsychological Funktion in Patient with Increased Serum Levels of Protein S-100 After Minor Head Injury ACTA NEUROCHIR (Wien) 1997; 139: 26-32
- Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Bomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E Serum S-100 Protein A Potential Marker for Cerebral Events During Cardiopulmonary Bypass ANN THORAC SURG 1996; 61: 88-92

Woertgen Ch, Rothoerl R D, Holzschuh M, Metz Ch, Brawanski A Comparison of serial S-100 and NSE serum measurement after severe head injury. ACTA NEUROCHIRURGICA 1997; 1-6

Yoshinori Yamazaki MD et al Diagnostic significance of serum Neuron-Spezifc Enolase and Myelin Basic Protein assay in patients with acute head injury SURG NEUROL 1995; 43:267-71

Zarzuelo R, Castaneda J et al Differences in oxygen content between mixed venous blood and cerebral venous blood for outcome prediction after cardiac arrest. INTENSIVE CARE MED1995 21:71-75

Zegers de Beyl D, Borenstein S, Dufaye P, Brunko E Irreversible cortical damage in acute postanoxic coma: predictive value of somatosensory evoked potentials. TRANSPLANTATION PROC 1984; 16: 98-101

Zimmer D B, Cornwall EH, Landar A, Song W The S-100 Protein Family: History, Funktion and Expression BRAIN RESEARCH BULLETIN 1995; 37(4): 417-29

Zweig MH, van Steirteghem AC Increased CK-BB concentration in serum following cardiac surgery. CLIN CHIM ACTA 1979; 93: 29-33

Anhang

Pat. Nr.	1.Tag-Mittelwert	2.Tag-Mittelwert	3.Tag-Mittelwert	4.Tag-Mittelwert	5.Tag-Mittelwert	6.Tag-Mittelwert
Pat. 1	0,19	0,09	0,10		0,17	0,16
Pat. 2	1,31	0,60	0,75	0,79	0,90	
Pat. 3	1,48	0,29	0,34	0,90		
Pat. 4	0,13	0,19	0,09	0,23	0,49	
Pat. 5	1,05	0,65	7,04	12,53		
Pat. 7	0,16	0,09	0,08	0,09	0,09	
Pat. 9	0,29	0,46	0,39	0,20	0,14	0,09
Pat. 11	0,86	0,77	1,05	0,83	0,87	0,74
Pat. 12	3,77	4,54	4,23	2,44	1,99	2,43
Pat. 13	1,30	1,47	1,40	4,22		
Pat. 14	1,11	0,39	0,45	0,69	0,45	0,45
Pat. 15	1,29	0,22	0,26	0,64	0,10	
Pat. 16	0,37	0,50	1,14	1,22		
Pat. 17	2,49	2,07	2,38	2,71		
Pat. 18		0,61	0,29	0,35	0,70	
Pat. 19	0,56	0,26	0,18			
Pat. 20	0,30	0,33	0,38	0,39	0,54	
Pat. 21	1,83	1,07	0,53	0,16	0,11	0,18
Pat. 22	0,63	0,37	0,63	1,00		
Pat. 23	1,36	0,26	0,31	0,40	1,02	0,47
Pat. 24	1,04	1,16	1,06	0,98		
Pat. 26	0,46	0,28	1,11	1,40		
Pat. 27	0,46	0,20	0,16	0,14	2,60	
Pat. 28	3,63	4,56	2,95	2,21	1,24	1,04
Pat. 29	0,88	0,77	1,56	2,15	1,00	0,88
Pat. 31	2,59	21,00	21,00			
Pat. 32	0,25	0,73	0,64	0,38	0,72	
Pat. 33	0,93	0,22	0,15	0,10	0,13	0,43
Pat. 47	0,71	0,25	0,15	0,16	0,60	0,77
Pat. 49	0,29	0,30	0,27	0,18	0,21	0,42
Pat. 50	2,24	4,98	3,13	1,12	0,84	0,58
Pat. 52	1,29	0,98	0,75	0,61	0,70	0,54
Pat. 53	21,00	15,60	15,02	21,00	21,00	
Pat. 55	1,11	0,62	0,42	0,21	0,11	
Pat. 56	0,80	0,77	1,49	1,30	0,95	
Pat. 57	0,57	1,98	3,74	3,53		
Pat. 35	0,72	2,27	1,54	1,62	1,46	
Pat. 40	0,31	0,23	0,15	0,12	0,18	0,16
Pat. 43	2,72	0,37	1,04	1,74	4,61	4,57

Tabelle 18: Tages-Mittelwerte der S-100-Serumkonzentrationen der Gruppe I im Verlauf der sechs Tage nach Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation

Pat. Nr.	1.Tag-Mittelwert	2.Tag-Mittelwert	3.Tag-Mittelwert	4.Tag-Mittelwert	5.Tag-Mittelwert	6.Tag-Mittelwert
Pat. 54	0,36	0,20	0,20	0,11	0,09	0,09
Pat. 41	0,15	0,14	0,09	0,09	0,09	0,09
Pat. 46	0,14	0,16	0,10	0,09	0,09	0,09
Pat. 8	0,24	0,32	0,22	0,14	0,09	0,09
Pat. 10	0,23	0,15	0,10	0,09	0,09	0,09
Pat. 39	0,21	0,17	0,14	0,17	0,13	0,12
Pat. 42	0,29	0,18	0,14	0,15	0,12	0,12
Pat. 45	0,26	0,11	0,10	0,11	0,09	0,09
Pat. 48	0,88	0,32	0,17	0,11	0,09	0,11
Pat. 51	1,41	0,38	0,18	0,15	0,09	0,09

Tabelle 19: Tages-Mittelwerte der S-100-Serumkonzentrationen der Gruppe II im Verlauf der sechs Tage nach Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation

Pat. Nr.	1.Tag-Mittelwert	2.Tag-Mittelwert	3.Tag-Mittelwert	4.Tag-Mittelwert	5.Tag-Mittelwert	6.Tag-Mittelwert
Pat. 1	9,48	6,58	7,96		7,75	7,15
Pat. 2	24,86	22,87	46,38	51,99	51,14	
Pat. 3	11,90	12,14	15,87	26,65		
Pat. 4	11,43	10,32	6,99	8,93	7,89	
Pat. 5	20,20	21,97	24,18	42,94		
Pat. 7	13,96	14,97	14,06	15,58	13,99	
Pat. 9	12,48	10,85	13,53	17,66	15,00	10,20
Pat. 11	16,61	82,20	134,11	74,28	71,72	56,54
Pat. 12	102,31	27,50	120,13	76,47	77,42	72,29
Pat. 13	7,86	64,83	49,98	163,32		
Pat. 14	22,34	17,65	13,02	10,38	11,20	12,98
Pat. 15	13,88	12,24	11,57	14,55	14,15	
Pat. 16	11,12	63,18	129,43	135,56		
Pat. 17	21,13	25,86	38,55	40,59		
Pat. 18		13,63	36,85	17,36	92,19	
Pat. 19	18,73	31,40	84,77			
Pat. 20	10,72	10,65	13,84	19,24	14,31	
Pat. 21	15,79	13,69	18,44	22,56	23,02	30,73
Pat. 22	9,45	16,95	34,13	89,18		
Pat. 23	12,46	19,96	43,25	43,82	58,46	17,97
Pat. 24	16,57	18,63	23,29	17,94		
Pat. 26	15,73	17,30	23,01	19,49		
Pat. 27	31,07	21,95	10,90	10,15	11,49	
Pat. 28	33,85	54,83	42,53	28,82	18,79	15,25
Pat. 29	12,17	11,76	68,11	84,24	48,97	45,48
Pat. 31	28,64	155,78	201,00			
Pat. 32	11,17	12,86	22,35	20,26	14,66	
Pat. 33	20,72	28,75	20,88	14,99	11,12	10,25
Pat. 47	6,94	7,24	9,57	9,85	22,74	13,67
Pat. 49	11,85	25,03	31,71	21,69	16,02	31,67
Pat. 50	15,00	17,95	17,39	16,77	11,65	10,41
Pat. 52	35,53	24,59	21,65	20,78	18,34	24,58
Pat. 53	81,02	58,76	58,85	108,34	94,77	
Pat. 55	9,79	9,00	10,15	11,49	10,24	
Pat. 56	15,71	17,57	16,27	25,19	12,16	
Pat. 57	15,01	71,19	55,37	37,30		
Pat. 35	17,99	156,77	149,00	108,97	75,19	
Pat. 40	14,80	13,14	14,50	43,70	141,56	164,30
Pat. 43	6,38	6,06	21,51	33,23	61,52	50,54

Tabelle 20: Tages-Mittelwerte der NSE- Serumkonzentrationen der Gruppe I im Verlauf der sechs Tage nach Herz-Kreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation

Pat. Nr.	1.Tag-Mittelwert	2.Tag-Mittelwert	3.Tag-Mittelwert	4.Tag-Mittelwert	5.Tag-Mittelwert	6.Tag-Mittelwert
Pat. 54	9,04	7,08	4,91	5,87	7,27	6,21
Pat. 41	5,39	5,12	4,22	8,34	6,93	9,94
Pat. 46	10,84	17,60	17,67	12,49	10,03	8,14
Pat. 8	17,26	15,89	15,21	16,02	12,46	10,62
Pat. 10	11,50	12,54	17,30	10,47	11,17	11,06
Pat. 39	15,33	21,57	14,55	12,22	7,64	5,12
Pat. 42	12,16	14,28	10,74	10,24	8,94	7,67
Pat. 45	12,03	8,48	7,95	8,41	5,55	4,93
Pat. 48	15,87	13,47	13,87	8,26	7,85	12,90
Pat. 51	19,14	16,22	14,16	12,46	10,90	9,73

Tabelle 21: Tages-Mittelwerte der NSE- Serumkonzentrationen der Gruppe II im Verlauf der sechs Tage nach Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. med. R. Thiele herzlich dafür danken, dass Sie mir das Thema, welches mir einen aufschlussreichen Einblick in die internistische Intensivtherapie vermittelte, zur weitgehend selbständigen Bearbeitung überlassen hat.

Mein besonders herzlicher Dank gebührt Herrn Oberarzt Dr. med. Pfeifer, der mir bei der Erstellung und Bearbeitung des Manuskriptes mit wertvollen Anregungen, unermüdlichem Elan und viel Verständnis behilflich war.

Weiterhin möchte ich den Schwestern und Pflegern auf der internistischen Intensivstation für Ihren regen Einsatz bei der Sammlung der Blutproben danken.

Ebenso möchte ich meinen Eltern danken, die mir auf meinem bisherigen Weg immer unterstützend zu Seite gestanden haben. Letztendlich gilt mein herzlicher Dank auch meinen vielen Freunden, die mich immer wieder ermutigt haben, diese Arbeit zu beenden, Danke.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- ✓ dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist.
- ✓ dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen meiner Arbeit angegeben sind.
- ✓ dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie des Manuskripts unterstützt haben: Frau Prof. Dr. med. R. Thiele und Herr Dr. med. R. Pfeifer.
- ✓ dass die Hilfe des Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.
- ✓ dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe.
- ✓ dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 18.03.2003

Christina Wiederhold

Lebenslauf

Name:	Wiederhold
Vorname:	Christina
Geburtsdatum:	23.07.1974
Adresse	Schweriner- Str. 16, 99089 Erfurt
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Bildungsweg:	
1981-1991	Polytechnische Oberschule Dingelstädt
1991-1993	St. Joseph Gymnasium Dingelstädt
1993	allgemeine Hochschulreife
1993-2000	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
1996-2003	Promotionsarbeit an der Klinik für Innere Medizin der FSU Jena
Beruflicher Werdegang:	
März 2000-September 2002	Ärztin im Praktikum in der Klinik für Hautkrankheiten des HELIOS Klinikum Erfurt GmbH
seit September 2002	Assistenzärztin in der Klinik für Hautkrankheiten des HELIOS Klinikum Erfurt GmbH

Erfurt, den 18.03.2003

Christina Wiederhold